UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1941-1942

N° 47

LA XANTHOMATOSE OSSEUSE GÉNÉRALISÉE

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le vendredi 31 juillet 1942

PAR

Roger-André-Marcel LEGUAY

Diplômé de médecine coloniale

Diplômé d'Études supérieures médicales d'Éducation physique

Né à Biarritz (Basses-Pyrénées), le 13 septembre 1915

Examinateurs de la Thèse

MM. DUPÉRIÉ, professeur ..... *Président.*

PAPIN, professeur .....

DE GRAILLY, agrégé ..... *Juges.*

DUBARRY, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE BIÈRE

18, 20, 22, rue du Peugue

1942

LEGUAY (Roger-André-Marcel)

La Xanthomatose osseuse généralisée. — Bordeaux, impr. Bière, 1942. In-8°, 103 p., pl. h.-t.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1941-1942. N° 47*).

LEGUAY (Roger-André-Marcel)

La Xanthomatose osseuse généralisée. — Bordeaux, impr. Bière, 1942. In-8°, 103 p., pl. h.-t.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1941-1942. N° 47*).

LEGUAY (Roger-André-Marcel)

La Xanthomatose osseuse généralisée. — Bordeaux, impr. Bière, 1942. In-8°, 103 p., pl. h.-t.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1941-1942. N° 47*).

LEGUAY (Roger-André-Marcel)

La Xanthomatose osseuse généralisée. — Bordeaux, impr. Bière, 1942. In-8°, 103 p., pl. h.-t.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1941-1942. N° 47*).

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1941-1942

N° 47

LA XANTHOMATOSE OSSEUSE GÉNÉRALISÉE

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le vendredi 31 juillet 1942

PAR

Roger-André-Marcel LEGUAY

Diplômé de médecine coloniale

Diplômé d'Études supérieures médicales d'Éducation physique

Né à Biarritz (Basses-Pyrénées), le 13 septembre 1915

Examinateurs de la Thèse

MM. DUPÉRIÉ, professeur..... *Président.*

PAPIN, professeur ..... } *Juges.*

DE GRAILLY, agrégé..... }

DUBARRY, agrégé ..... }

BORDEAUX

IMPRIMERIE BIÈRE

18, 20, 22, rue du Peugue

1942

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen ..... M. MAURIAC.
Assesseur ..... M. LABAT.
Doyen honoraire ..... M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DENIGES, BEILLE, CHAVANNAZ, C. SIGALAS, SABRAZES, BEGOUIN, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ABADIE.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	MAURIAC. DUPERIE.
Clinique chirurgicale et gynécologique	JEANNENEY.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.
Clinique d'accouchements..	ANDERODIAS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique ..	DAMADE.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.
Hygiène	LEURET.
Médecine légale et déontologie	LANDE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale ..	RECHOU.
Chimie	CHELLE.
Botanique et matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Zoologie et parasitologie..	SIGALAS.
Médecine expérimentale ..	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique..	N.

	MM.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	ROCHER.
Clinique médicale des maladies des enfants	N.
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF
Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ.
Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques..	JOULIA.
Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Hydrologie thérapeutique et climatologique	CREYX.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.

LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). CHARRIER (Chirurgie générale). FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	DUFOUR.
Physiologie	FRANCK.
Médecine générale	PIECHAUD. N. DE GRAILLY. FONTAN. BROUSTET. DERVILLEE. SARIC. DUBARRY.
Chirurgie générale	LOUBAT. MASSE. DARGET. MAGENDIE. POUYANNE.

	MM.
Obstétrique	RIVIERE. MAHON.
Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	N.
Physique médicale	N.
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie..	CASTAGNOU.
Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD.
Pharmacie	MESNARD. GRANGER.
Histoire naturelle médicale et parasitologie	R. MANDOUL.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LOUBAT.
Accouchements	RIVIERE.
Puériculture	FAUGERE.
Zoologie et parasitologie..	R. MANDOUL.
Médecine légale	DERVILLEE.
Urologie	DARGET.
Législat. pharmaceutique..	POPLAWSKI.
Ophtalmologie	BEAUVIEUX.

	MM.
Physique médicale et pharmaceutique	N.
Anatomie	J. BEAUVIEUX.
Chimie minérale	CASTAGNOU.
Botanique	GIRARD.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Bactériologie	MOUREAU.
Physiologie	LIARD.
Chimie biologique.....	TAYEAU.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE ET A MA MERE

Bien faible témoignage de mon affection et de ma profonde reconnaissance.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A MES FRERES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MES JUGES

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DUPERIE

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
MÉDECIN DES HOPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Nous avons retiré de son précieux enseignement les plus solides connaissances. Il nous fait aujourd'hui l'honneur d'accepter le présidence de notre thèse.

Nous lui en exprimons notre profonde gratitude.

INTRODUCTION

La xanthomatose osseuse, caractérisée par la prolifération dans le squelette d'un tissu granulomateux parsemé d'îlots de cellules spumeuses remplies d'esters de la cholestérine, est une affection dont le diagnostic, difficile, nécessite la collaboration étroite du clinicien, du radiologue, du chimiste, du biologiste et de l'anatomo-pathologiste.

Malgré la rareté des cas publiés jusqu'à ce jour, Snapper pense que la xanthomatose osseuse généralisée sans localisation cranio-hypophysaire, n'est pas très rare, mais qu'elle est habituellement prise pour une maladie de Recklinghausen.

C'est un cas de xanthomatose osseuse généralisée qu'il nous a été donné d'étudier dans le service de clinique médicale du Professeur Dupérié, qui nous inspira le sujet de cette thèse; il voulut bien faire lui-même l'examen anatomo-pathologique minutieux des pièces nécropsiques et nous guider de ses conseils éclairés; qu'il nous soit permis de lui en exprimer notre profonde reconnaissance. Nous remercions également le Docteur Lachapèle qui s'est chargé de l'exploration et de l'interprétation radiologique et qui nous donna d'intéressantes directives. Nous remercions aussi très vivement le Docteur de Lachaud, chef de clinique, qui n'a cessé un seul instant de nous prodiguer ses conseils avec un inlassable dévouement.

Nous nous proposons de consacrer notre premier chapitre à l'étude de cette malade chez laquelle le diagnostic de maladie de Recklinghausen osseuse avait été porté et qui fut transférée de la clinique médicale du Professeur Dupérié dans le service de clinique chirurgicale du Professeur Papin pour y subir un drainage biliaire.

Nous ferons ensuite une revue générale de la question des xanthomatoses osseuses en nous appuyant sur les cas que nous avons pu trouver dans la littérature : un seul en France (Layani, Ducroquet, Laudat, 1937), sept à l'étranger, auxquels s'ajoutent quatorze cas de xanthomatose osseuse localisée. Nous laisserons de côté les localisations craniennes pures et cranio-hypophysaires.

Nous essaierons d'indiquer les symptômes, l'étiologie, les éléments du diagnostic, l'évolution, le traitement de la xanthomatose osseuse. Puis nous exposerons les diverses théories pathogéniques, et nous terminerons en précisant la place occupée par les xanthomatoses parmi les autres dyslipidoses.

Nous suivrons le plan suivant :

I. Historique.
II. Observation.
III. Etiologie.
IV. Symptomatologie.
V. Anatomie pathologique.
VI. Etude biochimique.
VII. Evolution et pronostic.
VIII. Diagnostic.
IX. Pathogénie.
X. Place des xanthomatoses parmi les autres dyslipidoses.
XI. Traitement.
XII. Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

C'est en 1920 qu'est rapportée, pour la première fois, une observation de xanthomatose osseuse. De nombreux auteurs avaient étudié depuis déjà quelques années, plusieurs cas de xanthomatose cutanée, viscérale et surtout cranio-hypophysaire, mais jamais on n'avait parlé de xanthomatose osseuse pure.

Schüller en 1916, puis Christian en 1919, identifient une maladie nouvelle; ils en publient trois cas qui ont un retentissement considérable et attachent d'une façon définitive leur nom à cette affection. C'est à Schüller surtout que revient le mérite d'avoir émis une théorie pathogénique qui rencontra par la suite un grand nombre de partisans.

A la suite de ces recherches, Merril, en 1920, publie l'observation d'une jeune malade de 27 ans, qui a présenté à l'âge de 7 ans des nodules jaune clair sur les coudes, les genoux, non douloureux ni prurigineux, qui augmentèrent graduellement de volume et envahirent les bras, les pieds, les jambes. La radio décela des destructions kystiques dans les petits os, les phalanges, les métatarsiens et l'extrémité inférieure des péronés et des cubitus.

Cette première observation de xanthomatose osseuse n'est pas, comme on le voit, un cas de xanthomatose osseuse pure. C'est tout à fait par hasard, au cours d'un examen systématique, que la radiographie mit en évidence des lésions osseuses.

En 1928, Rowland publie deux nouveaux cas de maladie de Schüller-Christian à l'occasion desquels il établit la fusion

entre la xanthomatose osseuse et la dysostose hypophysaire de Schüller-Christian; il prouve leur identité par la biopsie et montre le rôle joué par le trouble du métabolisme du cholestérol et la réaction réticulo-endothéliale dans la genèse de la maladie.

Il faut arriver à Kienböck et Meworach, en 1932, pour trouver le premier cas de xanthomatose osseuse généralisée pure. Le diagnostic a été vérifié par la biopsie.

A partir de ce moment, les observations se suivent à un rythme accéléré. En 1933, Snapper et Parisel relatent l'observation d'une filette de 11 ans atteinte de xanthomatose osseuse généralisée.

Snapper et Posthuma, en 1934, Shelling et Voshell en 1935, Shelling en 1935, Layani, Ducroquet et Laudat en 1937, Draganesco et Tzovaru en 1939, publient des cas identiques.

A ces observations, nous pouvons ajouter celle de Kienböck et Shenck, bien que le diagnostic n'ait pas été confirmé par la biopsie.

CHAPITRE II

OBSERVATION DE MM. DUPÉRIÉ ET DE LACHAUD

Mlle D..., Marie-Rose, jeune domestique de 23 ans, est hospitalisée le 15 avril 1939 dans le service de clinique médicale du Professeur Dupérié; elle y est adressée par le Professeur agrégé de Grailly pour crises douloureuses vésiculaires, douleurs osseuses et décalcification au niveau des membres inférieurs. Le Professeur de Grailly a longuement étudié la malade et pense au diagnostic de maladie de Recklinghausen.

La première crise douloureuse hépatique remonterait à quatre ans environ et aurait suivi, après un mois et demi, une appendicite à froid. C'est d'une façon très brusque, au milieu de la matinée, alors qu'elle vaquait à ses occupations, que la malade se met à souffrir violemment; les douleurs siègent dans l'hypocondre droit sous les faussés côtes et ne s'irradient pas; elles sont suivies de vomissements alimentaires non bilieux assez abondants. Cette crise dure deux heures.

Le lendemain, un léger ictère vient compléter le tableau clinique. Il persiste trois jours et s'accompagne d'urines foncées et d'une légère décoloration des matières fécales. Cette crise n'a pas de lendemain.

Depuis cet épisode douloureux, la malade est affligée d'une constipation opiniâtre qui ne cède qu'aux lavements.

Au cours de l'été 1937, la malade se plaint de fatigabilité et d'une grande lassitude. En septembre, elle accuse des douleurs profondes au niveau des membres inférieurs, douleurs osseuses et non articulaires qui apparaissent dans l'après-

midi et cessent par le repos; elles n'ont jamais apparu spontanément au repos, le moindre traumatisme les provoque.

En même temps, apparaissent au niveau du maxillaire inférieur des douleurs du même type que la malade attribue à l'état très défectueux de sa denture.

Les membres supérieurs sont indolores.

A aucun moment, la malade n'a noté l'apparition de tuméfactions au niveau des membres inférieurs ni au maxillaire inférieur.

Jamais il n'y a eu de fracture spontanée.

Les douleurs ont disparu quelque temps et ont reparu depuis un mois environ aux membres inférieurs, à gauche surtout; et, fait nouveau, elles persistent même au repos complet au lit.

Après une année calme, éclate en janvier 1939 une nouvelle crise avec vomissements et ictère analogue à la première comme durée et violence. Cette fois cependant, la crise a été précédée d'un frisson et d'une ascension thermique à 40°.

Quinze jours plus tard, les mêmes phénomènes se reproduisent.

La malade, qui se fait hospitaliser le 15 avril, sur les conseils de son médecin traitant le Professeur agrégé de Grailly, éprouve le lendemain de son admission à l'hôpital les mêmes symptômes que dans ses crises antérieures.

Après une brève accalmie de trois jours, un nouvel accès éclate le 20 avril, avec ascension thermique à 40°5.

Il est à noter que ces nombreuses crises ont été calmées par de simples cataplasmes et que le recours à la morphine n'a jamais été nécessaire.

Depuis la crise de janvier 1939, des malaises digestifs se sont installés : diminution de l'appétit, lenteur des digestions, sensation de pesanteur gastrique, ballonnement post-prandial et constipation opiniâtre.

Les règles, qui avaient toujours été irrégulières, ont disparu depuis janvier 1939, date à partir de laquelle les crises se sont multipliées.

Les antécédents personnels et héréditaires de notre malade n'offrent aucun intérêt particulier.

Née à terme, elle n'a eu pour toute maladie infantile qu'une banale rougeole qui a guéri rapidement sans complications. Réglée à 13 ans et demi, ses règles ont toujours été douloureuses et très irrégulières, survenant parfois tous les deux ou trois mois.

Pas de grossesse ni fausse couche.

Pas de leucorrhée.

En 1935, la malade a subi une appendicectomie à la suite de deux crises douloureuses avec vomissements et ascension thermique à 38°.

Sa mère est morte en couches.

Son père est vivant, bien portant.

Ses deux frères ont toujours joui d'une santé excellente. L'un d'eux, cependant, a présenté, il y a six mois, une crise douloureuse hépatique avec du subictère.

Ainsi, nous sommes en présence d'une malade de 23 ans qui souffre depuis quatre ans de douleurs vésiculaires et, depuis deux ans, de douleurs osseuses des membres inférieurs. Elle a été hospitalisée avec le diagnostic probable de maladie de Recklinghausen.

Le 24 avril 1939.

L'examen systématique de la malade pratiqué le 24 avril, quatre jours après sa dernière crise, ne révèle rien de précis. Le teint nettement ictérique qui avait suivi la dernière crise, est redevenu normal, à l'exception des conjonctives qui restent légèrement colorées. Les urines sont abondantes, claires, de teinte normale.

De faible constitution, elle est très émaciée, cachectoïde; elle ne pèse que 37 kg. pour une taille un peu au-dessous de la moyenne.

L'appareil digestif ne présente qu'une particularité digne de retenir notre attention : la manœuvre de Murphy est extrêmement douloureuse. La palpation et la percussion du

foie provoquent une légère défense de la paroi et révèlent un organe de dimensions normales.

L'appareil pulmonaire n'offre aucune altération notable.

L'appareil cardio-vasculaire est normal. Le pouls est régulier, la tension artérielle basse : 10-6. Indice oscillométrique : 2.

L'appareil urinaire est sensiblement normal; depuis deux ans cependant, la malade a remarqué que son urine est parfois trouble et laisse un dépôt blanchâtre au fond du vase.

L'examen des membres révèle une hypotonie musculaire et une atrophie très appréciables. La motricité est normale tant aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs.

La percussion du fémur gauche est particulièrement douloureuse. Aux bras, aucune douleur.

Les réflexes rotuliens sont vifs, les réflexes oculaires normaux.

Le palper ne montre aucune tuméfaction.

Le 29 avril 1939.

Depuis son hospitalisation, la malade a présenté les 16, 20, 25, 27 avril des accès fébriles aux environs de 40° avec des crises douloureuses d'une durée moyenne de deux heures; le pouls s'élevant parallèlement à la température aux environs de 140.

Chaque accès s'accompagne de vomissements et est suivi d'une recrudescence du subictère antérieur. En même temps les urines se foncent et l'analyse décèle de l'urobiline, des sels et des pigments biliaires; les matières sont peu décolorées. Le lendemain, tout rentre dans l'ordre.

Dans l'intervalle des accès, la température est irrégulière entre 36 et 38°. Le pouls suit docilement les modifications de la température. Les urines sont plutôt abondantes : de 1.500 cc. à 2.500 cc. par jour.

La malade reçoit un traitement combiné de salicylate de soude et d'uroformine en injections intraveineuses destiné

à désinfecter les voies biliaires, et des injections intra-musculaires d'un extrait hépatique concentré. L'exploration radiologique montre des lésions osseuses étendues à divers segments du squelette; leur description détaillée est rapportée plus loin.

Le 27 mai 1939.

La situation ne s'est que partiellement améliorée. Si l'anémie est en régression, l'état général s'altère; le poids s'est abaissé de 37, puis 38 kg. à 34 kg. 500. La température reste très irrégulière et les accès douloureux pseudo-palustres se sont renouvelés les 4, 6, 16, 22 et 27 mai. Le subictère des téguments est constant, le taux des urines reste élevé (de 900 à 2.300 cc.). Les traitements variés (Dagénan, Septicémine) se révélant inefficaces, deux jours après un nouvel accès, la malade est transéatée dans le service de clinique chirurgicale du Professeur Papin, en vue d'un drainage des voies biliaires.

Au cours de l'intervention pour cholécystostomie, le Docteur Barroux, chef de clinique, trouve une vésicule biliaire turgescente et rouge, mais sans calculs; les voies biliaires ne paraissent pas non plus contenir de calculs; elles sont rouges et turgescentes; le cholédoque surtout est très rouge.

A la suite de ce drainage vésiculaire qui laisse s'écouler une assez grande quantité de bile (200 à 300 cc. par jour), la température tombe à la normale et s'y est maintenue depuis la fin de mai.

L'analyse de la bile recueillie a montré qu'elle était sans germes et sans altérations notables.

Juillet 1939.

L'état général s'améliore progressivement. Une nouvelle série de clichés radiographiques ne montre aucune modification dans l'état du squelette. (Voir les radiographies.)

Juillet 1940.

La malade a conservé depuis plus d'un an sa fistule biliaire; son état est devenu profondément cachectique. Sa calcémie est tombée de 0,129 à 0,095.

Des nouveaux clichés radiographiques montrent peu de changements dans les lésions osseuses. (Voir radiographies.)

Le 29 juillet 1940, on tente sous anesthésie locale, de refermer la fistule biliaire. La malade ne supporte pas l'opération et décède le 30 juillet 1940.

Recherches de laboratoire.

I. Urines.

17 avril 1939.
Volume : 1.500 cc.
Couleur jaune, aspect louche.
Sédiment nul.
pH. = 7,2.
Densité : 1004.
Pas d'éléments anormaux.

22 avril 1939.
Albumine : 0,03.
Glucose : néant.
Urobiline : très forte quantité.
Pigments biliaires : légère présence.
Sels biliaires : traces.

Calciurie. (Recherche due à l'obligeance du docteur Servantie.) Régime lacto-végétarien.

		Par litre	*Par 24 heures*
27 avril 1939	2.500 cc.	0,023	0,057
28 — —	900 cc.	0,126	0,113
29 — —	1.550 cc.	0,090	0,139
30 — —	1.300 cc.	0,100	0,130

Taux d'élimination de la phénolsulfone-phtaléine.

25 avril 1939 : 70%.
3 mai 1939 : 46%.

Azotémie.

25 avril 1939 : 1 gr. par litre. Concentration uréique : 3 gr. 90 par litre.
3 mai 1939 : 0 gr. 70 par litre.

II. Sang et sérum sanguin.

Réaction de B. *W.* : négative.
— Meinicke : négative.

Bilirubinémie (18 avril 1939).

Bilirubine directe : réaction négative.
Bilirubine indirecte : 6 mgr. par litre, soit 12 unités van den Bergh.

Résistance globulaire : légèrement diminuée. 11-6 au lieu de 13-4,5.

Calcémie.

Calcium total : 0,129.
Calcium ionisé : 0,042 (Mac Lean).

Phosphore inorganique : 0,055.

Phosphatases : 14 unités Bodansky.

Protidémie.

Protides totaux	105,40
Sérine albumine	60,30
Globuline	45,10
R. albumine-globuline	1,33

Sérum très fortement ictérique (Servantie).

Cholestérinémie : demandée au laboratoire, elle n'a pu être dosée.

Numérations globulaires et pourcentages leucocytaires.

21 avril 1939.

Hémoglobine	60%
Hématies	1.980.000
Leucocytes	7.600

24 avril 1939.

Polynucléaires	84%
Lymphocytes	8
Monocytes	3
Monocytes multilobés	2
Eosinophiles	2
Mastzellen	1

Globulins en nombre normal; hématies granuleuses : 3 par champ; présence d'enclaves basophiles dans le protoplasma des neutrophiles.

17 mai 1939.

Hémoglobine	70%
Hématies	3.000.000
Leucocytes	11.600
Polynucléaires	82
Lymphocytes	12
Monocytes	3
Eosinophiles	1

Globulins très nombreux en volumineux amas; hématies granuleuses : 1 à 2 par champ.

Temps de coagulation : 17 minutes.

Temps de saignement : 3 minutes.

Epreuves du fonctionnement hépatique.

Benzoate de soude (voie buccale).

1	165 cc.	0 gr. 46	0 gr. 28%
2	85 cc.	0 gr. 23	0 gr. 27
3	80 cc.	0 gr. 27	0 gr. 33
4	95 cc.	0 gr. 32	0 gr. 33
Elimination totale		1 gr. 28	

Galactosurie (20 mai 1939).

Echantillons	*Volumes*	*Concentration* ‰	*Elimination*
1.....	0 l. 075	7 gr. 10	0 gr. 53
2.....	0 l. 075	4 gr.	0 gr. 30
3.....	0 l. 700	0	0
4.....	1 l. 100	0	0
	1 l. 950		0 gr. 83

Dosage du cholestérol dans un os (Bollmann).

La technique suivante a été adoptée par M. Bollmann : Dessécher l'os à 100°. Peser exactement 2 grammes d'os desséché. Epuiser ensuite l'os sur un bain-marie par une solution d'alcool + potasse. Décanter, épuiser par l'éther, évaporer l'éther; on obtient ainsi un résidu du cholestérol. Recommencer l'opération jusqu'à épuisement du cholestérol.

Les résultats suivants ont été obtenus :

Cholestérol par kilog. d'os, à la température du laboratoire :

chez un sujet témoin normal ..... 1 gr. 20
chez notre malade ..... 80 gr.

En somme, la malade que nous venons d'étudier pouvait être présumée atteinte de maladie de Recklinghausen pour les raisons cliniques suivantes : son jeune âge, le caractère de ses douleurs osseuses; et pour l'aspect radiologique de ses lésions osseuses. Cependant, l'examen chimique révélait contrairement à ce que l'on observe dans la maladie de Recklinghausen, des taux de calcium et de phosphore normaux dans le sang, comme dans l'urine (si l'on excepte toutefois, une légère hypercalcémie à 129 mgr. et une hyperphosphatasémie à 14 U. B.).

Le syndrome hépato-biliaire que présentait cette malade n'était pas pour infirmer la maladie de Recklinghausen; nous pouvions avoir affaire à une maladie de Recklinghausen avec une cholécystite lithiasique ou à une maladie de Recklin-

ghausen coexistant avec une cholécystite non lithiasique. La fistule biliaire longtemps présentée par notre malade nous expliquait suffisamment la chute de la calcémie observée peu avant la mort.

L'examen histologique pratiqué après nécropsie de la malade, va nous apprendre que nous sommes en réalité en présence d'un cas, beaucoup plus rare, de xanthomatose osseuse généralisée.

Examen radiologique

(dû à l'obligeance du Docteur Lachapèle.)

22 avril 1939

Crâne.

Voûte : On aperçoit deux géodes à contours nets, d'une dimension d'un grain de maïs, l'une au niveau de la région pariétale postérieure, l'autre au niveau de l'apex. Par ailleurs, structure de la voûte absolument normale.

Base : Topographiquement normale; selle turcique de petites dimensions.

Thorax.

Image pulmonaire normale; clavicules et gril costal d'aspect normaux.

Calcifications importantes des cartilages costaux.

Membres supérieurs.

Droit : Ostéolyse limitée à la face interne de la corticale. Les avant-bras sont normaux.

Gauche : Normal.

Rachis.

De face (D_9 à S_4) : Morphologie des corps vertébraux et des espaces intervertébraux normale; pas de troubles topographiques; structure normale. On voit très nettement la succession des pédicules.

De profil : Pas d'altération des rapports, ni de la structure; nodules de Schmorl au niveau des plateaux vertébraux correspondant aux 5e, 10e et 11e espaces inter-vertébraux.

Bassin.

Pas d'altération morphologique ni topographique. Structure très modifiée.

A droite : Au niveau de l'aile iliaque, troubles caractérisés par un mélange d'hyper et d'hypocalcification, ne présentant pas de caractère systématisé et donnant l'aspect d'une flamme au-dessus d'un bûcher. Ces troubles s'étendent au niveau de l'articulation sacro-iliaque droite, qui a perdu son individualité; l'articulation coxo-fémorale est normale.

A gauche : On note des petites zones géodiques de décalcification, très discrètes, disséminées au niveau de l'aile iliaque; aucune trace d'hypercalcification. Au-dessous de la cavité cotyloïde, se trouve une géode des dimensions d'un pois chiche.

Membres inférieurs.

Fémur droit. Epiphyse supérieure : Tête et col normaux; le trochanter et la zone inter-trochantérienne présentent des troubles structuraux importants : géodes tassées les unes contre les autres, à contours irréguliers.

Diaphyse : Dans sa partie moyenne : normale; dans sa partie inférieure : épaississement de la corticale qui présente, par places, des érosions en coup d'ongle.

Fémur gauche. Epiphyse supérieure : Lésions analogues.

Diaphyse : Elargie; la corticale est épaissie sur toute sa hauteur; elle est le siège de nombreuses géodes dont quelques-unes paraissent intra-osseuses et d'autres sont des érosions. Pas de réaction périostée.

Tibia : Petite géodes discrètes au niveau des épiphyses supérieures.

1er juillet 1939.

Crâne : Agrandissement sensible des géodes.
Mains : Rien d'anormal.
Fémurs : Les lésions se sont accusées.

25 juillet 1939.

Crâne : A été exploré d'une façon plus poussée au niveau de la région temporale suivant les incidences de Schüller, Stenvers et Mayer; cet examen montre que les temporaux sont morphologiquement et structuralement normaux.

Bassin : Les lésions se sont accusées, mais n'ont pas gagné en étendue. Au niveau de l'aile iliaque droite, l'aspect géodique est plus net, de même que l'hypercalcification, surtout marquée au niveau de la partie inféro-interne de l'os.

25 juillet 1940.

Crâne : Agrandissement des géodes, avec semis de nouvelles géodes de petite dimension.

Fémur : Extension au niveau du col du fémur, à droite et à gauche.

Tibia : Extension à la partie supérieure de la diaphyse.

Pieds : Rien d'anormal; légère décalcification due à l'alitement prolongé de la malade.

En somme, l'examen radiologique nous donne les indications suivantes :

Répartition des lésions :

Crâne : Minimum de lésions, deux petites géodes.
Membre supérieur : Peu changé.
Colonne vertébrale : Intacte.
Bassin et partie supérieure des fémurs : Maximum des lésions; les épiphyses supérieures et inférieures et la diaphyse sont également touchées.
Bilatéralité des lésions.

25 juillet 1939

25 juillet 1940

Evolution :

En un an, les progrès sont certains, mais pas aussi importants qu'on aurait pu s'y attendre.

On doit tenir compte du fait que la fistule a été maintenue pendant un an; on sait que l'établissement d'une fistule biliaire est suivi d'une décalcification généralisée du squelette qui peut donner un aspect d'ostéoporose. Chez notre malade, cette décalcification est prouvée par la chute de la calcémie qui est tombée de 129 mgr. à 95. Il est possible de lui attribuer aussi l'évolution des lésions constatée sur les divers films.

Nous tenons à faire remarquer que cette évolution progressive n'a pas été cependant très notable et qu'en tout cas, ces lésions d'ostéoporose existaient avant la cholécystostomie; la fistule biliaire a apporté un appoint complémentaire à la décalcification, mais ne l'a pas créée.

Aspect :

Crâne : Deux petites géodes à contours nets; « tabula rasa » au centre des géodes, qui ne présentent aucune trace de structure osseuse. Par ailleurs, voûte et base normales; pas de modification de la selle turcique.

Bassin : Une fois précisé ce qui revient aux gaz intestinaux dans l'aspect des os iliaques, l'atteinte de l'os se caractérise par des géodes polymorphes, des dimensions d'un pois chiche, à contours nets et séparés les uns des autres par des travées osseuses épaissies. Sur l'aile iliaque droite, l'ensemble forme une image de flammes de brasier, beaucoup plus nette sur le négatif que sur les épreuves.

Fémurs : Au niveau des épiphyses, les pseudo-kystes rappellent ceux du bassin. Les altérations de la diaphyse consistent surtout en érosions de la partie externe et surtout de la partie interne de la corticale; la partie externe de la corticale présente quelques érosions en « coup d'ongle » sur le bord interne de la partie moyenne du fémur gauche. Ce bord interne de la diaphyse montre en outre une faible couche d'hyperostose à contours nets.

En un an, on observe un amincissement progressif de la corticale et, semble-t-il, une fusion des éléments pseudo-kystiques qui forment des géodes plus grandes.

De ces faits, retenons surtout :

1° Pas de déformation des os;

2° Pas de fracture spontanée.

Le diagnostic radiologique étiologique est pratiquement impossible, en l'état actuel de nos connaissances. Radiologiquement, notre malade présenterait l'aspect d'un myélome plutôt que d'une maladie de Recklinghausen, bien que dans le myélome les éléments soient plus réguliers et qu'il n'y ait pas d'hyperostose de voisinage.

Il n'y a donc pas actuellement de syndrome radiologique de la xanthomatose osseuse; en tout cas, il n'en est pas d'établi.

Seul, l'examen histologique peut préciser la nature de cette affection.

Résultats des examens histologiques.

Nécropsie (31 juillet 1940), pratiquée par le Docteur Barroux.

Rate et foie d'aspect normaux.

Rein : pas de lithiase rénale.

Vésicule biliaire d'apparence saine.

Corps thyroïde : 12 gr. 25.

Abblation des deux parathyroïdes inférieures d'aspect macroscopique normal, de la grosseur d'un grain de mil chacune. On ne trouve pas les parathyroïdes supérieures qui ont été probablement rélevées avec le corps thyroïde.

Prélèvement de la diaphyse supérieure du tibia gauche présentant un aspect bleuté et une forme boursouflée.

A la coupe, on note des suffusions hémorragiques.

Examen histologique (pratiqué par le Professeur Dupérié).

Parathyroïdes. — On se trouve en présence d'un organe qui a l'aspect d'une masse de tissu assez homogène, en nappe,

25 juillet 1939

25 juillet 1940

mais interrompu çà et là par des lacs remplis de substance albuminoïde. Il n'y a pas de vaisseaux dilatés, pas d'hémorgies interstitielles ni de dégénérescence adipeuse accusée.

Au fort grossissement, les cellules qui constituent l'élément principal de ce tissu, se présentent soit sous forme de noyaux libres, soit d'éléments cellulaires à noyaux arrondis, à protoplasme basophile ou éosinophile parfois abondant, le plus souvent basophile. On trouve en outre des noyaux plus volumineux, ovalaires et pâles, qui semblent appartenir au stroma.

La colloïde est peu rétractile et parfois faiblement éosinophile.

Bon nombre de cellules ont des noyaux en pycnose.

Il s'agit bien d'une parathyroïde qui ne présente aucune lésion grossière microscopique; en tout cas, pas d'adénome ni trace manifeste d'hyperactivité cellulaire.

Foie. — La lésion principale consiste en une cirrhose insulaire péri-portale assez importante, cirrhose jeune, évolutive, présentant une assez grande infiltration de cellules rondes et une prolifération marquée des canaux biliaires.

Le parenchyme présente des altérations d'œdème, de morcellement cellulaire avec un certain degré d'atrophie, lésions localisées surtout dans les zones centro-lobulaires; mais ce sont des lésions en somme assez modérées et qui ne s'accompagnent pas de dégénérescence graisseuse ni pigmentaire des cellules.

Par ailleurs, congestion et état œdémateux intertrabéculaire. A la sclérose déjà notée s'ajoute un certain degré de sclérose de la capsule de Glisson.

Il n'existe pas de réaction très marquée du système kupferien et nulle part on n'aperçoit de cellules xanthomateuses.

Rein. — Le rein ne présente pas d'altération manifeste. Il existe de la congestion. Les glomérules sont volumineux avec un état œdémateux de la capsule de Bowman; mais pas de sclérose apparente; légère réaction inflammatoire dans

la tunique des vaisseaux. Pas d'épaississement de la capsule. Il existe bien un certain degré de tuméfaction trouble des cellules des tubes sécréteurs, mais il peut s'agir là simplement de lésions cadavériques. En tout cas, pas de cylindres dans la lumière des tubes sécréteurs; les noyaux sont partout nettement colorés.

Nulle part, on n'aperçoit de cellule xanthomateuse.

Thyroïde. — Le fragment examiné correspond à une thyroïde sensiblement normale avec vésicules volumineuses remplies de colloïde acidophile, peu rétractile, sans sclérose marquée ni réaction lymphoïde. L'épithélium qui borde les vésicules est aplati, à petits noyaux réguliers bien colorés.

Pas de cellule xanthomateuse.

Os. — Sur un fragment osseux de la tête tibiale prélevé aisément au bistouri, mais qui a dû être soumis à la décalcification, les travées osseuses sont sur les préparations microscopiques, rares, minces et très espacées, mise à part une assez mince bande périphérique. Leur intervalle est rempli par un tissu fibreux formant un réseau grêle et lâche, coloré en rose par le picro-ponceau. Dans les mailles délimitées par ce réseau se trouvent quelques capillaires sanguins, des cellules libres, petites, arrondies, monocytoïdes et des éléments cellulaires plus spéciaux.

Il s'agit de grandes cellules arrondies ou ovalaires de 40 à 50 μ, remplissant le plus souvent la maille qui les contient. Leur protoplasme, largement étalé, peu nettement délimité à la périphérie, a l'apparence d'une mousse savonneuse à bulles fines, régulières, sensiblement égales. Ces cellules sont claires et vides. Le noyau de la cellule, généralement unique, le plus souvent central, est petit, contracté, faiblement coloré.

Contenues dans le réseau fibreux, ces cellules spumeuses occupent de larges espaces recouvrant plusieurs champs microscopiques. Dans un champ on compte plus d'une centaine d'éléments.

Microphotographie, d'après des coupes d'un fragment osseux, grossie 180 fois.

A côté de mailles remplies par une cellule spumeuse, on trouve des mailles déshabitées, comme vidées de leur contenu. Certaines mailles contiennent un mince lambeau de cytoplasme spumeux sans noyau, la coupe n'ayant intéressé qu'un fragment périphérique de la cellule. Il faut noter que ces territoires spumeux ne sont pas très richement vascularisés; ils apparaissent en clair; les capillaires n'y sont pas dilatés; pas d'hémorragie à leur niveau ni d'amas pigmentaires indiquant la résorption d'hémorragies anciennes.

Tout à côté de ces zones de cellules spumeuses, on trouve des plages au niveau desquelles le réseau fibreux formé de travées plus épaisses, délimite des mailles plus irrégulières dont les plus volumineuses sont vides et dont les plus petites contiennent çà et là des débris de cellules spumeuses avec ou sans noyau.

Finalement, on aboutit à des territoires fibreux plus ou moins denses, d'où les cellules spumeuses ont disparu et dont les mailles n'hébergent plus que de petites cellules monocytoïdes ou des hémorragies extravasées en amas parfois très abondants.

Sur d'autres préparations, on retrouve les mêmes cellules spumeuses serties dans un réseau fibreux très grêle et constituant une sorte de voile tendu d'une lamelle osseuse à une autre. La résorption du tissu osseux est considérable à ces niveaux et l'abondance des cellules xanthomateuses extrême. On aperçoit çà et là quelques grandes cellules multinucléées.

Rate. — Les préparations montrent une sclérose capsulaire et trabéculaire assez nette; de même la pulpe splénique est congestionnée et légèrement sclérosée. On note une certaine exubérance des cellules endothéliales au niveau des sinus.

En un point, on constate l'existence de cellules géantes contenant un amas de nombreux noyaux réguliers et ovalaires. On trouve ainsi 3 à 4 de ces cellules dans un territoire restreint

et on n'en trouve plus sur le reste de la préparation. Le protoplasma de ces éléments n'est pas spumeux et ne paraît contenir aucune enclave.

Les examens histologiques des surrénales, de l'hypophyse, des voies biliaires, n'ont pu être pratiqués.

CHAPITRE III

ETIOLOGIE

Nous savons peu de chose sur l'étiologie de la xanthomatose osseuse. Le nombre très restreint des observations enlève toute valeur à la statistique. Le traumatisme joue-t-il un rôle comme certains l'ont prétendu; certains os sont-ils touchés avec prédilection, l'âge et le sexe sont-ils des facteurs importants?

Nous exposerons simplement les faits sans en tirer des conclusions définitives.

1° Fréquence de la xanthomatose osseuse.

Cette affection est extrêmement rare : 22 cas dans la littérature, dont 9 seulement de xanthomatose généralisée, les autres étant des atteintes osseuses localisées. Deux cas en France, celui de Layani et le nôtre.

2° Localisations osseuses.

Le fémur tient de beaucoup la première place, avec atteinte prédominante de l'extrémité supérieure :

Fémur : 16 cas, dont 9 pour l'extrémité supérieure.

Viennent ensuite :

Humérus : 7 fois.

Tibia : 6 fois.

Crâne et os iliaque : 5 fois.

Radius : 4 fois.

Clavicule : 3 fois.

Péroné : 2 fois.

Et en nombre moins important : les phalanges, côtes, vertèbres, calcanéum, omoplate.

3° Age.

La maladie s'observe à tout âge, contrairement à la maladie de Schüller-Christian, qui frappe surtout l'enfant : 27 cas sur 32 de Moreau, 82 sur 124 de Dauksys. Elle n'est pas héréditaire.

4° Sexe.

Si l'on peut dire de la maladie de Shüller-Christian qu'elle est une maladie masculine, il nous faut être plus réservés pour la xanthomatose osseuse, puisque 12 hommes sont atteints pour 10 femmes, différence trop faible pour en tirer des conclusions.

5° Race.

Aucun rôle semble-t-il, contrairement à d'autres dyslipidoses : maladie de Niemann Pick et maladie de Tay-Sachs, qui frappent avec prédilection la race juive.

6° Antécédents.

Les antécédents dont l'influence est indéniable dans le xanthélasma et les xanthomes cutanés, semble nulle ici.

Nous pouvons donc conclure que la xanthomatose osseuse est une maladie acquise, ni familiale, ni héréditaire, dont l'étiologie est mal connue et se localisant avec prédilection sur les os longs et plus particulièrement le fémur.

CHAPITRE IV

SYMPTOMATOLOGIE

De toutes les manifestations pathologiques du métabolisme des lipides, celle qui présente sans contredit la symptomatologie la plus fruste et la plus variable, est la xanthomatose osseuse. Deux signes cliniques méritent seulement d'être retenus : la douleur et les fractures.

La douleur variable, dans son siège comme dans son intensité, peut aller de la simple impression de lourdeur à la douleur térébrante, excruciante, empêchant tout mouvement, tout déplacement. C'est le cas de la malade de Layani ; cette douleur, irradiée à toute la jambe gauche, empêchait le sommeil et contraignait la malade à l'alitement dans l'immobilité la plus complète. C'est aussi pour des douleurs siégeant au niveau des os des membres inférieurs que des radiographies ont été pratiquées chez notre malade.

Tantôt la première manifestation de la maladie est une fracture spontanée que rien ne semble justifier et qui fait envisager au clinicien la possibilité d'une affection osseuse.

Tantôt, c'est à la suite d'un traumatisme que le malade est amené à consulter. Dans ce cas comme dans les précédents, l'examen radiologique orientera le diagnostic.

Il arrive parfois que le processus osseux s'accompagne de localisations cutanées d'importance diverse qui mettent ainsi facilement sur la voie du diagnostic. Mais nous nous limitons ici aux seuls cas de xanthomatose osseuse pure sans localisation cutanée.

Les signes généraux sont toujours absents.

Nous pouvons donc conclure que la symptomatologie de la xanthomatose osseuse est très pauvre et très imprécise. Le plus souvent, c'est à l'occasion de douleurs ou d'un traumatisme qu'un examen radiologique pratiqué révèle des lésions ostéoporotiques que rien ne laissait prévoir; examen qui, dans le cas de xanthomatose osseuse généralisée, entraîne presque fatalement le diagnostic d'ostéite fibro-kystique de Recklinghausen. D'autres épreuves dont nous parlerons plus loin seront nécessaires pour redresser le diagnostic.

Radiographie.

La radiographie montre des os tigrés de lacunes plus ou moins étendues. La moelle a perdu sa transparence habituelle et présente un aspect floconneux avec des travées délimitant des espaces clairs, d'aspect géodiques.

Les géodes ont tantôt des bords nettement limités, tantôt des contours indistincts pouvant mordre sur la corticale. Celle-ci n'est jamais lésée, caractère capital, elle peut être amincie, repoussée par le tissu xanthomateux, mais il n'existe jamais de solution de continuité, sauf, bien entendu, s'il y a fracture associée.

La lésion affecte de préférence la métaphyse des os longs, souvent l'extrémité supérieure du fémur, mais elle peut frapper également n'importe quelle portion de l'os. Si donc la radio découvre des géodes de l'extrémité supérieure du fémur que rien ne justifie, le diagnostic de xanthomatose osseuse doit être envisagé.

Dans la maladie de Schüller-Christian, les lésions craniennes sont souvent isolées ou constituent la localisation essentielle, la voûte est cotonneuse, d'aspect pagétoïde; dans la xanthomatose osseuse, au contraire, cette localisation est très rare, et, de toute façon, accessoire.

En résumé : l'examen radiographique est indispensable pour orienter le diagnostic, mais il ne permet pas de l'affirmer.

CHAPITRE V

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Une coupe d'un os apparemment sain et non déformé peut révéler la présence de xanthomes osseux de coloration jaune orangé, ressemblant grossièrement à la lésion d'ostéite fibro-kystique. Parfois, les lacunes sont comblées par un tissu grisâtre qui n'est autre que le tissu fibreux cicatriciel d'un xanthome guéri.

Ce n'est donc que par un examen microscopique minutieux que l'on pourra déceler la présence de nombreuses cellules spumeuses signant la nature xanthomateuse de l'affection.

Clément a bien défini les caractères de la cellule spumeuse : c'est un élément géant de 10 à 50 μ de diamètre, à noyau unique ou multiple, et le plus souvent périphérique. Le cytoplasme, très clair, dessine un réseau de fibrilles en toile d'araignée. Le caractère spongieux du protoplasme qui a valu à cette cellule le nom de « spumeuse » est dû au fait que sur les préparations ordinaires, les grains lipoïdiques ont disparu sous l'action d'un solvant des graisses (acétone, chloroforme, alcool, xylol) et ont laissé des vacuoles non colorées.

Puisque les réactifs d'inclusion dissolvent les graisses, il faudra faire les coupes sur le tissu préalablement congelé après fixation au formol; puis colorer ensuite les substances intracellulaires. Grâce aux colorants électifs des substances grasses (acide osmique, soudan III, rouge Scarlach, hématoxyline), il sera aisé de mettre en évidence la surcharge des cellules spumeuses par des grains lipoïdiques.

A l'état frais, sur coupes à congélation, on voit au microscope polarisateur des corpuscules biréfringents. On peut les voir également sur le suc de ponction d'un xanthome.

On a beaucoup discuté sur l'origine des cellules spumeuses; tous les auteurs admettent actuellement qu'elles dérivent du système réticulo-endothélial.

En résumé, l'aspect morphologique des cellules du tissu xanthomateux que nous venons de décrire et la présence d'éthers du cholestérol donnant la double réfringence au microscope polarisateur, signent le diagnostic de xanthomatose. Par contre, l'absence de cellules xanthomateuses n'exclut pas la possibilité d'une xanthomatose. C'est ainsi que dans le cas de Layani, la cavité médullaire était remplie de tissu conjonctif donnant une image de médullite fibreuse banale siégeant dans une lacune qui avait dû être occupée antérieurement par du tissu xanthomateux. Une biopsie ultérieure, pratiquée à un endroit différent, montra la présence de nombreuses cellules xanthomateuses signant avec certitude le diagnostic de xanthomatose osseuse. Cette évolution des nodules xanthomateux a d'ailleurs été établie d'une façon rigoureuse par de nombreux exemples; il est admis aujourd'hui que les foyers xanthomateux se modifient, les cellules spumeuses dégénèrent et sont remplacées par du tissu fibreux qui va disparaître à son tour et laisser à sa place une géode.

Dans le cas que nous apportons, l'étude histologique d'un fragment d'os pathologique après décalcification nous a montré une raréfaction très importante du tissu osseux et une infiltration extrêmement importante de tout le tissu conjonctivo-vasculaire qui comble les intervalles des travées osseuses par un nombre considérable de cellules xanthomateuses absolument typiques.

Il y a là une réaction univoque des cellules réticulo-endothéliales indépendante de tout processus hémorragique, indépendante également de toute réaction giganto-cellulaire.

Sur ces préparations décalcifiées, l'étude des lipides inclus

dans les cellules xanthomateuses n'a pas été possible, mais le dosage biochimique du cholestérol dans un fragment osseux adjacent a fourni un chiffre si élevé (80 ‰) qu'il suffit, à notre avis, à établir l'origine de ces enclaves intra-cellulaires.

Des recherches histologiques faites sur les différents viscères nous ont montré en outre que les parathyroïdes étaient normales, qu'aucune des glandes examinées (thyroïde, foie, rate, rein) ne montrait d'infiltration xanthomateuse. Nous devons cependant faire une réserve sur l'état des voies biliaires qui n'ont pas été examinées histologiquement. La seule indication que nous puissions apporter est que les canaux biliaires intra-hépatiques n'étaient pas infiltrés de cellules xanthomateuses. En était-il de même des voies biliaires extra-hépatiques? Il est permis d'en douter si l'on s'en rapporte au syndrome clinique de lithiase infectée présenté par la malade et aux constatations faites lors de l'intervention chirurgicale; celle-ci n'a pas fourni la preuve de la lithiase, mais a montré des voies biliaires extra-hépatiques turgescentes, congestionnées, dilatées. Or, ce sont là les caractères macroscopiques de l'infiltration xanthomateuse des voies biliaires.

CHAPITRE VI

ETUDE BIOCHIMIQUE

Les inclusions de la cellule xanthélasmique sont formées de lipides, graisses neutres, esters du glycérol, cholestérol libre, et surtout d'esters du cholestérol.

L'identification de ces substances grasses est importante, puisque la confusion peut être possible avec d'autres dyslipidoses voisines (maladie de Gaucher avec inclusions de cérasine, maladie de Niemann-Pick avec dépôt de lécithine du groupe des phosphatides, etc...).

La mise en évidence se fera à l'aide des colorants spécifiques des divers lipides. C'est ainsi que :

par l'acide osmique, le cholestérol et ses éthers se colorent en bistre;
par le soudan III, le cholestérol et ses éthers se colorent en rouge brun.
par le Scarlach, le cholestérol et ses éthers se colorent en rouge franc;
par le sulfate de bleu de Nil, le cholestérol et ses éthers restent incolores;
par le Lorraine-Dietrich, le cholestérol et ses éthers restent incolores.

par l'acide osmique, les graisses neutres se colorent en noir;
par le soudan III, les graisses neutres se colorent en rouge écarlate;
par le Scarlach, les graisses neutres ne sont pas colorées;

par le sulfate de bleu de Nil, les graisses neutres se colorent en violet-rose.

par le Lorraine-Dietrich, les graisses neutres se colorent en bleu foncé.

En résumé : l'examen microscopique décelant la présence de corps biréfringents prenant très fortement le soudan III indique la prédominance du cholestérol et de ses éthers qui ne le colorent pas par le sulfate de bleu de Nil ni le Lorraine-Dietrich.

Examen humoral.

Calcémie normale : 95 à 110 mgr. par 1.000 cc. de sérum.

Calciurie normale.

Phosphatémie normale : 40 mgr. pour 1.000 cc. de sérum.

Phosphatasémie normale : 2 à 4 unités Bodansky.

Comme on le voit, les examens humoraux ne révèlent rien d'anormal, mais ils nous permettent cependant d'éliminer la maladie de Recklinghausen.

La cholestérolémie qui a toujours été considérée comme capitale dans la xanthomatose en général, perd beaucoup de sa valeur dans la xanthomatose osseuse. Nous constatons en effet des écarts relativement peu importants entre les chiffres extrêmes des observations publiées: les taux varient entre 1 gr. 48 et 2 gr. 90. Encore convient-il de signaler que chez un même malade, il y a des variations importantes selon le moment où le dosage est fait; des phases d'hypercholestérinémie alternent avec des phases d'hypocholestérinémie. Certains auteurs prétendent que la concentration du cholestérol dans le sang dépend de l'activité du processus : en période de formation des xanthomes osseux, la concentration du cholestérol serait augmentée; en période d'inactivité, elle serait voisine de la normale. Nous n'avons pas eu l'occasion de le vérifier.

Chaque poussée xanthomateuse entraînerait également une désintégration osseuse ayant comme conséquence une élé-

vation de la calcémie. Par contre, quand le processus tend vers la stabilisation et la guérison, la calcémie baisserait.

Dans notre cas, la cholestérinémie n'a pas été établie; ce fait est d'autant plus regrettable que nous avions affaire ici à une forme compliquée d'accidents hépato-biliaires. On sait que dans cette forme de xanthomatose, le taux du cholestérol sanguin est élevé. Nous sommes donc incapables de fournir aucun renseignement précis sur ces deux points importants :

1° Y avait-il xanthomatose des voies biliaires?

2° Cette xanthomatose des voies biliaires modifiait-elle dans ce cas, la cholestérolémie normale de la xanthomatose osseuse généralisée?

Par contre, nous apportons un dosage du cholestérol dans les tissus osseux pathologiques et le chimiste nous a fourni le chiffre considérable de 80 gr. de cholestérol par kilog. de substance osseuse. C'est là un chiffre très élevé, si nous le rapprochons du taux de 1 gr. 20 dosé dans l'os normal d'un témoin. Nos recherches bibliographiques ne nous ont révélé aucun chiffre du cholestérol dans l'os pouvant nous servir de repère; il y aurait là un point de biochimie important à préciser.

D'autres examens de laboratoire ont été pratiqués et se sont révélés normaux : réaction de Bordet-Wassermann, formule sanguine, métabolisme basal, examen de fond d'œil.

CHAPITRE VII

EVOLUTION ET PRONOSTIC

L'évolution se fait vers l'aggravation des lésions ou leur stabilisation; elle peut être parfois très longue. Il est difficile de connaître avec précision la durée de la maladie, car la découverte radiologique des lésions osseuses n'est faite en général que longtemps après le début de la maladie.

Dans les cas de xanthomatose localisée, des améliorations très nettes ont été obtenues par l'intervention et l'extirpation de la tumeur.

Dans les cas de xanthomatose généralisée, le traitement ne s'est jamais révélé très efficace. Des améliorations légères ont été obtenues par le traitement recalcifiant et la radiothérapie.

Nous n'avons pas pu suivre tous les malades dont les observations sont publiées plus loin; mais il semble que plusieurs d'entre eux aient eu une stabilisation de leur processus xanthomateux; stabilisation qui n'exclut d'ailleurs pas la possibilité d'une reprise de l'activité des lésions.

CHAPITRE VIII

DIAGNOSTIC

Diagnostic positif.

La xanthomatose osseuse pure, sans invasion de la peau ou des viscères, est très rare et offre les plus grandes difficultés de diagnostic. Sans l'aide de la radiologie et de la biopsie, elle serait pratiquement toujours méconnue.

Quand une exploration radiologique révèle chez un adulte en bon état de santé apparente des lésions ostéoporotiques, il est prudent d'envisager la possibilité d'une xanthomatose osseuse, surtout si ces lésions sont localisées à l'extrémité supérieure du fémur.

La radio ayant déjà mis sur la voie du diagnostic, des dosages humoraux et une biopsie compléteront l'examen.

L'examen humoral montre un calcium sanguin ou urinaire normal ou légèrement augmenté, des phosphatases sanguines normales, un taux de cholestérol parfois normal, souvent légèrement augmenté, ne dépassant pas 3 grammes.

La biopsie reste le seul moyen permettant d'établir d'une façon certaine le diagnostic de xanthomatose osseuse. Elle doit être pratiquée de préférence dans la région la plus douloureuse où la radio aura au préalable montré l'existence d'une lésion. La trépanation de l'os est en effet suivie en général d'une diminution ou même d'une cessation des douleurs. C'est là un détail important, car il est souvent difficile de décider le malade à subir une trépanation, si minime soit-

elle; la perspective d'une disparition des douleurs aura raison de sa résistance.

Si la chose est possible, il faut faire la biopsie à cheval sur la lésion et la région saine. Après avoir effondré la corticale, la curette tombe sur un tissu mou ou sur du tissu fibreux résistant si la lésion est ancienne.

Une bonne biopsie, correctement faite, peut ne pas mettre en évidence des cellules spumeuses si le prélèvement a porté sur une lésion de médullite fibreuse banale. Il faudra faire une nouvelle biopsie sur une lésion d'apparence plus récente.

L'examen de la pièce révèle la présence de cellules xanthomateuses, spumeuses, bourrées de cristaux, d'acides gras, surtout d'esters du cholestérol présentant le phénomène de la croix de polarisation aux nicols croisés.

La présence de cellules xanthomateuses n'est pas pathognomonique. Pour affirmer le diagnostic de xanthomatose osseuse, il faut que les cellules spumeuses soient en assez grande abondance. On peut en effet les trouver dans d'autres affections. C'est ainsi qu'on les rencontre dans des cas où il s'est fait des hémorragies (on trouve alors des traces d'hémorragies anciennes). On les rencontre aussi, mais très rarement, dans la maladie de Recklinghausen, et parfois dans certains cas de tumeurs giganto-cellulaires des os.

Scaglietti et Mondolfo prétendent que la présence d'îlots de cellules xanthomateuses dans les tumeurs giganto-cellulaires est un signe de bénignité indiquant la régression et l'évolution vers une cicatrisation fibreuse. Mais l'examen histologique des masses tumorales doit être complet pour ne pas conclure à tort à la bénignité d'une tumeur giganto-cellulaire xanthomateuse, alors que certaines autres parties de la tumeur, d'ailleurs dépourvues de cellules xanthomateuses, présentent des caractères de malignité que l'évolution vient confirmer.

A l'appui de leur thèse, ces deux auteurs italiens citent 7 observations qu'ils divisent en deux groupes : 5 cas de tumeurs des extrémités articulaires du genou guérissent par

traitement conservateur, l'histologie ayant montré le caractère bénin des lésions. Deux cas de même siège, ayant entraîné une amputation de cuisse, ont été suivis de mort; l'histologie avait montré, à côté de zones où l'on trouvait des cellules xanthomateuses, des zones ayant les caractères du sarcome à cellules polymorphes où ne se trouvaient pas de cellules xanthomateuses.

Quoi qu'il en soit, aucun de ces cas ne peut être confondu avec un cas de xanthomatose; les cellules spumeuses n'y étant trouvées qu'en très faible quantité.

Diagnostic différentiel.

L'aspect kystique des lésions xanthomateuses, suivant qu'elles sont localisées ou généralisées, peut prêter à confusion avec de nombreuses affections dont nous passerons en revue les principales.

I. *Lésions osseuses localisées.*

1° *Kyste solitaire* ou ostéodystrophie juvénile kystique. Il frappe en général les sujets en période de croissance et se manifeste par une tuméfaction ou des douleurs vagues. Il se localise avec prédilection sur l'extrémité supérieure du fémur comme la xanthomatose.

La radiographie montre une image claire, unique, siégeant en général dans la métaphyse des os longs; cette image arrondie ou ovalaire peut avoir la forme d'un fuseau ou d'un triangle à sommet diaphysaire et base épiphysaire.

Il n'y a jamais de périostite.

Le contenu du kyste est séro-hématique; on n'y rencontre que très rarement des cellules adipeuses et des cristaux de cholestérine.

Le kyste évolue lentement, déterminant des fractures à répétition. Il vaut mieux intervenir et ne pas compter sur une guérison spontanée qui n'est pas la règle.

2° *L'abcès ostéomyélitique chronique* est très douloureux;

radiographiquement, il donne une image de condensation osseuse autour d'un foyer cavitaire.

3° *Les gommes tuberculeuses* se localisent à l'épiphyse des os longs et à la diaphyse des os courts; elles ont l'aspect d'une cavité arrondie à parois régulières, mais parfois les contours sont très mal délimités.

L'affection localisée aux os courts des mains et des pieds donne la forme « spina ventosa » avec périoste soufflé en bulbe d'oignon.

Jungling a décrit une forme spéciale affectant les os des extrémités caractérisée par des géodes multiples de petites dimensions.

4° *La gomme syphilitique* touche surtout le tibia et l'avant-bras; elle donne une image floue spongieuse. La périostite engainante est caractéristique. La réaction de Wassermann, l'étude des antécédents confirmeront le diagnostic.

Ces gommes sont très rapidement influencées par le traitement, ce qui constitue encore un moyen de diagnostic.

5° *Le kyste osseux parasitaire*, rare dans nos pays, est facile à diagnostiquer si l'on y pense. L'échinococcose osseuse affecte surtout les os longs. Les kystes hydatiques sont échelonnés le long de l'os ou agglomérés en « grappe de raisins ». Leurs contours sont très nets. La corticale n'est pas lésée, elle est repoussée et soufflée au fur et à mesure de l'évolution du kyste hydatique. En cas d'infection des kystes anciens, il peut y avoir une réaction périostique.

Les recherches de l'éosinophilie sanguine et la réaction de Casoni complètent le diagnostic.

6° *Le kyste osseux mycosique*, siégeant surtout au membre inférieur (tibia ou calcanéum) donne une image cavitaire claire bordée d'un contour très densifié. Le diagnostic sera confirmé par une culture du contenu kystique.

7° *L'ostéite fibro-kystique localisée* siège le plus souvent dans la métaphyse du fémur ou du tibia, parfois dans les vertèbres. Découverte à l'occasion d'une fracture, la lésion

présente un aspect irrégulier dû à la fibrose de la moelle osseuse.

L'examen humoral, contrairement à l'ostéite fibro-kystique généralisée, est normal. La biopsie montre un tissu fibreux banal.

Pronostic bénin.

8° *Les tumeurs à myéloplaxes* se rencontrent chez les sujets relativement jeunes dont le squelette est par ailleurs normal. Longtemps indolentes, elles peuvent acquérir un volume important sans inquiéter le malade. Leur localisation est de préférence épiphysaire, leur évolution lente, indolente. Bon état général.

La radio montre : une lésion unique à siège épiphysaire. La tumeur refoule une corticale saine dont on aperçoit toujours le contour. Il n'existe aucune solution de continuité dans la corticale et le périoste.

L'intervention ramène une tumeur brunâtre hémorragique. L'examen histologique montre la présence de cellules géantes spéciales : les myéloplaxes, cellules d'un diamètre d'environ 200 μ, à cytoplasme basophile ou amphophile où sont agglomérés de 10 à 20 noyaux petits, foncés, bordés par une membrane nucléaire nette.

Le traitement de cette tumeur bénigne est le curetage.

9° *Les enchondromes*, tumeurs bénignes cartilagineuses, sont d'un diagnostic en général facile. La radiographie montre des lésions à siège métaphysaire sur les métacarpiens ou métatarsiens, donnant des images claires, multiples, déterminant un boursouflement des phalanges.

Il y a disparition de toute structure osseuse.

La corticale et le périoste sont indemnes.

Les enchondromes peuvent se voir sur les os longs. Dans les cas litigieux, la biopsie et l'examen histologique des tissus lésionnels lèveront les doutes.

10° *Ostéosarcome.* L'ostéosarcome, tumeur maligne frappant avec prédominance les sujets jeunes, se manifeste

souvent à son début par une douleur intense, excruciante, et par une tuméfaction chaude, douloureuse à la pression. L'image lacunaire siège de préférence au niveau des os longs, dans la région juxta-épiphysaire des os longs des membres inférieurs (épiphyse inférieure du fémur surtout). Elle est le plus souvent unique, à contours flous, irréguliers, siégeant dans la corticale ou le centre de l'os. Signe capital, la corticale est rompue. Dans les tumeurs, même bénignes, il peut arriver qu'à la suite d'une distension considérable la corticale se rompe; mais ici, dans le sarcome, le processus est très différent : la corticale est lésée très précocement, sa surface devient irrégulière, elle s'effrite, laissant la tumeur s'insinuer entre les lames du tissu osseux sous-périosté.

Le périoste, épaissi, est soulevé en éperon se dressant à la limite du périoste refoulé,

A l'intérieur de l'os, se font des réactions de défense : l'os s'opacifie.

L'évolution de l'ostéosarcome est très rapide, et se fait sur un sujet dont l'état général est très altéré.

Eventuellement, l'examen histologique de fragments prélevés par biopsie, confirmera le diagnostic.

Seule une opération mutilante pourra être suivie d'une courte survie.

11° *Le sarcome d'Ewing*, tumeur maligne rencontrée le plus fréquemment chez les jeunes, manifeste sa présence par une fracture spontanée ou des douleurs sourdes. Souvent, un traumatisme a précédé de quelques semaines l'apparition des premiers symptômes. Puis la tumeur apparaît, elle s'accroît rapidement; la peau est chaude, rouge, tendue.

Le processus de destruction osseuse est diffus; il infiltre et évide l'os. La corticale longtemps respectée, s'amincit et est détruite.

L'évolution est rapide. Le traitement radio et radiumthérapique permet des survies de trois à quatre ans.

12° *Epithélioma métastatique.* — Les métastases néoplasiques se localisent avec prédilection sur les vertèbres,

les côtes et les os longs des membres. Elles sont d'un diagnostic difficile quand le néoplasme initial est méconnu.

Radiologiquement, on aperçoit d'ordinaire sur la diaphyse une lacune arrondie, à bords mal délimités, à fond empiétant, si elle est le siège central, sur les lames compactes de l'os. Les réactions ostéopériostées sont absentes ou très légères.

Les métastases ne sont pas toutes endo-diaphysaires; il y en a d'extra-corticales, de sous-périostées.

Delbet a formulé les propositions suivantes :

a) Les tumeurs des os qui se révèlent pas une fracture spontanée, sont des épithéliomas secondaires. L'ostéosarcome donne des douleurs et une tumeur bien avant de déterminer une fracture, tandis que c'est l'inverse pour les métastases néoplasiques.

b) Les tumeurs diaphysaires des os sont le plus souvent des épithéliomas secondaires.

Ce n'est pas toujours vrai.

c) Les tumeurs qui se généralisent à un grand nombre d'os sont, en général, des épithéliomas secondaires.

Cette troisième proposition est très discutée. Les myélomes, les endothéliomes donnent lieu à une semblable généralisation.

Quoi qu'il en soit, il faut toujours, en présence d'une tumeur osseuse chez un sujet âgé, suspecter un épithélioma métastatique et rechercher le néoplasme originel.

L'interrogatoire, l'examen clinique et radiologique complet mettent sur la voie du diagnostic d'un cancer du sein, de la prostate, de la glande thyroïde, des reins, de l'abdomen.

L'évolution est très rapide. Des survies de quelques années ont pu être constatées après le traitement radiothérapique.

II. *Lésions osseuses généralisées.*

13° *Ostéite fibro-kystique généralisée* ou maladie de Rechlinghausen. — Presque tous les cas de xanthomatose osseuse généralisée, ont le nôtre, dont été primitivement étiquetés maladie de Recklinghausen. Aussi insisterons-nous sur ce diagnostic différentiel qui est, de beaucoup, le plus important.

La maladie frappe surtout des gens jeunes de 20 à 30 ans; ils viennent consulter, tantôt pour des douleurs osseuses des membres inférieurs, augmentées par la marche, souvent excruciantes, empêchant le sommeil, tantôt pour des fractures spontanées, d'autres encore pour une tuméfaction plus ou moins douloureuse.

La radiographie montre une ostéoporose progressive rongeant la corticale. On aperçoit, en général, des cavités claires, superposées, à limites irrégulières, floues, séparées par des cloisons osseuses minces. Le périoste ne réagit jamais. On peut observer des géodes isolées, bien circonscrites.

Le squelette tout entier peut être atteint; les lésions sont parfois si diffuses que l'os présente un « aspect vermoulu » caractéristique. Toute architecture osseuse a disparu.

L'examen humoral est indispensable pour éclaircir le diagnostic.

Il y a hypercalcémie et hypercalciurie, alors que les taux de calcium urinaire et sanguin sont normaux ou très peu élevés dans la xanthomatose.

A une hypophosphatémie correspond une hyperphosphaturie. Taux normaux dans la xanthomatose.

Les phosphatases sont nettement augmentées. Dans la xanthomatose, elles ne sont pas modifiées.

Le bilan calcique est fortement négatif, le calcium éliminé par les urines étant supérieur au calcium ingéré.

Munis de ces renseignements humoraux et radiologiques, il est quelquefois facile de différencier la xanthomatose osseuse généralisée de la maladie de Recklinghausen. Si des doutes subsistaient, le recours à la biopsie s'imposerait. L'intervention nous montre que l'os raréfié est remplacé par un tissu fibreux partant de la moelle. La présence de quelques ostéoclastes ne suffit pas, et il faut juger d'après l'aspect d'ensemble.

Le stroma conjonctif est dense, plus ou moins fibreux à fibrilles très grêles et onduleuses, peu vascularisé; il est typique.

L'évolution est lente, mais progressive et souvent fatale. L'état général est très altéré : anémie, amaigrissement, température, accompagnent en général l'affection. Ces signes ne se voient pas dans la xanthomatose osseuse.

L'intervention sur les parathyroïdes a montré qu'elles sont le siège d'un adénome dont l'extirpation a été souvent suivie de guérison.

En résumé :

1° Dans la maladie de Recklinghausen, il existe une ostéite fibreuse généralisée, la corticale de tous les os est attaquée.

Dans la xanthomatose osseuse, la corticale n'est modifiée qu'aux endroits où il existe des géodes; ailleurs, elle est normale. Les lésions osseuses sont multiples et ressemblent à des kystes.

2° Dans la maladie de Recklinghausen, le métabolisme du calcium est profondément troublé. Dans la xanthomatose, il est normal.

3° Dans la maladie de Recklinghausen, les douleurs spontanées et provoquées sont la règle, dans la xanthomatose l'exception.

14° *Ostéite fibro-géodique disséminée ou syndrome d'Albright.* — Cette affection, rare (12 cas) et encore mal connue, mérite de retenir notre attention par l'analogie qu'elle présente avec la xanthomatose osseuse et surtout par le problème soulevé par leurs rapports.

Des travaux importants ont été consacrés à l'étude de cette maladie, d'une part par Albright, Butler, Hampton et Smith, et de l'autre, par Mondor, Ducroquet, Léger et Laurence.

Ce syndrome serait caractérisé par la triade suivante :

1° Lésions osseuses généralement unilatérales et réalisant cliniquement et histologiquement l'aspect d'une ostéite fibreuse.

2° Taches pigmentaires brunâtres assez étendues ne s'accompagnant d'aucune surélévation des téguments à leur

niveau et ne donnant lieu à aucun prurit, localisées exclusivement ou avec prédominance sur le côté du corps où porte l'atteinte du squelette.

3° Dysfonctionnement endocrinien consistant en troubles de la croissance et surtout en l'apparition d'une puberté précoce. Chez l'homme, les fonctions génitales sont normales et le syndrome est réduit à ses deux premiers éléments. Le début de l'affection est souvent difficile à préciser, les taches pigmentaires, parfois discrètes, n'attirent pas l'attention de l'entourage. L'apparition des premières menstruations dans les premières années et même les premiers mois de la vie frappent davantage.

Des fractures spontanées ou mises sur le compte de légers traumatismes conduisent à une étude plus approfondie de la maladie.

Jamais n'ont été trouvés de lacunes ni d'amincissement de la voûte cranienne.

Les os peuvent être le siège de tuméfactions qui leur donnent un aspect soufflé ou bosselé, ou d'incurvations nécessitant des ostéotomies correctrices.

L'exploration radiologique met en évidence des lésions pseudo-kystiques avec disparition de la trabéculation de l'os qui est parsemé de taches claires mal délimitées, de dimensions variables. La corticale n'est jamais lésée.

L'un des caractères les plus importants de l'atteinte osseuse, est la dissémination des lésions qui frappe certains éléments du squelette en respectant complètement certains autres. Il n'existe aucune décalcification d'ensemble comme dans la maladie de Recklinghausen. Cette répartition des lésions est analogue à celle de la maladie de Paget et de la xanthomatose osseuse et tout à fait opposée à celle d'une affection frappant le système osseux en totalité comme, par exemple, l'ostéomalacie ou l'ostéose parathyroïdienne.

L'unilatéralité des lésions a été notée en général, mais il est permis de penser que cette localisation n'appartient qu'aux stades initiaux de la maladie.

L'examen histologique des os malades montre des lésions d'ostéite fibro-kystique, et c'est là le principal caractère qui différencie l'ostéite fibro-géodique disséminée de la xanthomatose osseuse.

Comme dans la xanthomatose osseuse, *les examens humoraux* ne révèlent aucune anomalie.

En somme, si parfois il semble assez facile de séparer nettement la xanthomatose osseuse du syndrome d'Albright, d'autres fois on trouve dans les deux affections les mêmes symptômes, les mêmes signes radiologiques, les mêmes fractures faciles ou spontanées. Dès lors, on peut se demander si le syndrome d'Albright (ostéite fibro-géodique disséminée) ne serait pas une xanthomatose dans laquelle l'examen histologique n'aurait pas mis en évidence les cellules xanthomateuses par suite de négligence apportée dans la réalisation de la biopsie.

D'ailleurs, la biopsie, même réalisée dans les meilleures conditions, peut ne pas donner des résultats positifs : c'est ainsi que Snapper a dû faire trois biopsies et Layani deux pour découvrir les cellules spumeuses caractéristiques.

Snapper tend à identifier le syndrome d'Albright à la xanthomatose osseuse (aucune biopsie n'a été faite dans les observations d'Albright); Mondor, sans nier son autonomie, n'ose pas conclure.

Le problème pathogénique de cette affection n'est pas encore élucidé. Albright pense à un trouble neurologique commandant à la fois les ostéodystrophies, la pigmentation et le trouble endocrinien. A l'appui de cette conception, il montre que les cas les plus sévères s'accompagnent aussi d'une déficience psychique accentuée, ce qui répondrait à l'existence d'un désordre largement disséminé du tissu nerveux. Mais il n'élimine pas l'hypothèse de Stalmann d'un désordre embryologique intéressant les divers systèmes.

Devant l'incertitude de l'étiologie et du mécanisme pathogénique du syndrome d'Albright et la similitude parfois si frappante de la xanthomatose osseuse et de cette affection,

nous pensons qu'il est sage d'attendre de nouvelles observations pour conclure.

15° *Maladie de Schüller-Christian.* — Cette affection sera traitée ultérieurement dans le chapitre X.

16° *Ostéite déformante progressive de Paget.* — Elle est d'un diagnostic relativement facile. Affection de l'homme âgé, elle peut atteindre tous les os, mais surtout le tibia, le fémur, le crâne, le bassin et les vertèbres. S'installant lentement, elle donne souvent des douleurs à type névralgique. Ce n'est qu'à un stade avancé qu'apparaissent les déformations caractéristiques, la morphologie simienne qui ne permettent plus l'erreur de diagnostic.

La radio montre des lésions complexes de médullite fibreuse et d'hyperostose de la corticale. La corticale se stratifie, des néoformations osseuses l'épaississent irrégulièrement; elle est doublée ou triplée de volume. L'os est soufflé dans sa totalité, ce qui l'oppose à la xanthomatose osseuse et à la maladie de Recklinghausen où la soufflure est localisée.

L'os devenu massif, hyperostosé, peut être semé de kystes ou de vacuoles.

Dans la maladie de Paget, l'os présente donc une structure irrégulière, aréolaire, « ouatée », avec de nombreuses taches claires. Les bords de l'os sont effacés et cotonneux. A un stade plus avancé, l'os se déforme considérablement et s'incurve.

Le diagnostic peut être complété par un examen humoral qui révèle des taux de calcium sanguins et urinaires normaux. La phosphatémie est inchangée. Par contre, il y a souvent hyperphosphatasémie.

Une fracture de la clavicule, « os révélateur » de la maladie de Paget, peut mettre sur la voie du diagnostic.

Les lésions craniennes, caractéristiques, complètent un tableau clinique déjà riche. Les os du crâne ont un aspect cotonneux dû à une superposition de taches claires et sombres à contours mal délimités. L'épaississement des os est souvent énorme, le volume du crâne augmenté.

17° *Les myélomes* (*maladie de Kahler*) sont des tumeurs malignes de la moelle des os frappant les gens de plus de 40 ans, surtout les hommes.

Le début insidieux se manifeste par des fractures ou des douleurs intermittentes qui vont devenir continues, coupées de paroxysmes. Des tumeurs à localisations variées peuvent éveiller l'attention du clinicien; le siège le plus fréquent est, par ordre décroissant : le sternum, les côtes, les vertèbres, le crâne, mais tout le squelette peut être atteint.

L'état général est rapidement altéré : température, amaigrissement, anorexie, faciès jaune, sont suivis à brève échéance d'une anémie sévère.

L'exploration radiologique doit porter sur tout le squelette; elle est d'une importance considérable, car elle permet de localiser le début de la tumeur à la moelle osseuse et montre l'envahissement de la corticale de dedans en dehors. Au crâne, il peut y avoir plusieurs géodes claires à bords nets, de dimensions variables.

Les lésions des os longs sont trop imprécises et trop variables pour permettre à elles seules d'affirmer le diagnostic. D'une façon générale, les géodes assez limitées occupent les espaces médullaires des diaphyses et sont séparées par des intervalles sains. Certains os sont décalcifiés; il n'y a pas de réaction périostique.

L'examen humoral montre des taux de calcium et de cholestérine normaux. Par contre, dans les urines, on peut mettre en évidence la présence d'albumose de Bence-Jones. Ce n'est malheureusement pas un caractère pathognomonique, puisqu'on la trouve aussi bien dans toutes les affections où les centres hématopoïétiques sont altérés (ostéomyélites, leucémie, ostéomalacie). D'ailleurs, elle n'est pas constante.

L'examen du sang ne donne aucun renseignement.

La biopsie sera, une fois de plus, le seul moyen sûr de diagnostic. La curette ramène une moelle brun rougeâtre dans laquelle se trouvent des tumeurs molles. L'examen microscopique nous montrera que, selon les cellules mises en évi-

dence, nous avons des myélomes du type : myélocytome, myéloblastome, érythroblastome, lymphocytome, lymphoblastome, lymphosarcome, plasmocytome.

L'évolution, fatale, pourra être retardée de quelques années par un traitement radiothérapique bien dirigé.

18° *La maladie de Gaucher*, dans sa forme osseuse, peut prêter à confusion.

A la radio, le squelette, presque entièrement décalcifié, présente un aspect vermoulu, mais, caractère capital, le périoste et la corticale sont d'une intégrité parfaite.

L'extrémité inférieure du fémur, qui est la partie la plus fréquemment atteinte, est renflée en forme de massue.

La maladie de Gaucher, trouble des lipides comme la xanthomatose, s'en différencie cependant très nettement. Tandis que dans la maladie de Gaucher le métabolisme de la cérasine est troublé, dans la xanthomatose, c'est celui du cholestérol.

19° *Maladie de Lobstein.* — Encore appelée ostéopsathyrose, on la rencontre aussi chez les grands enfants. Des fractures fréquentes caractérisent l'affection; les os longs sont atteints le plus fréquemment.

La maladie de Lobstein est congénitale. Le processus de raréfaction osseuse n'est pas lacunaire, mais diffus. L'os est mince, transparent; il perd son aspect trabéculaire, mais ne devient jamais kystique. Il existe une laxité articulaire anormale.

Les deux signes cliniques qui mettent le plus facilement sur la voie du diagnostic, sont : la surdité progressive et la couleur bleue très particulière des sclérotiques. Bien entendu, la radiographie est indispensable.

20° *La maladie d'Hodgkin* avec invasion du squelette. Elle présente le même aspect radiographique que la xanthomatose osseuse, mais les signes cliniques, les examens du sang, la biopsie, permettront d'établir assez facilement le diagnostic.

21° Signalons enfin, pour terminer, les *ostéopathies d'origine rénale*. Ces ostéopathies peuvent prendre les formes les plus diverses; elles constituent un chapitre de pathologie encore peu exploré.

En résumé, la clinique, la radiographie, les examens humoraux, peuvent nous mettre sur la voie du diagnostic; mais, seule, la biopsie nous autorise à l'affirmer.

CHAPITRE IX

PATHOGENIE

Plusieurs théories s'affrontent, chacune apportant ses arguments, ses faits précis, aucune ne pouvant cependant pleinement nous satisfaire. Tous les auteurs reconnaissent dans la xanthomatose un trouble du métabolisme des lipides, mais l'interprétation du processus lésionnel entraîne des divergences d'opinion.

Rowland et son école font de l'hypercholestérolémie le trouble primitif, l'infiltration du tissu réticulo-endothélial n'étant qu'un phénomène passif secondaire. Pour Wirchow et Schultz, au contraire, l'altération du tissu réticulo-endothélial est l'élément primaire.

Autour de ces deux théories principales, gravitent d'autres théories de moindre importance. C'est ainsi que Bianchi invoque le rôle du traumatisme dans sa *théorie mécanique*. Sur 22 cas de xanthomatose osseuse, on trouve à l'origine de 8 cas des traumatismes importants. Ce traumatisme provoquerait un épanchement sanguin médullaire dont la résorption entraînerait une exaltation locale de l'activité du système réticulo-endothélial. La surcharge cholestérolique des cellules réticulo-endothéliales, facilitée par la présence du cholestérol des globules rouges détruits, serait secondaire. Ce mécanisme, séduisant, ne saurait expliquer les lésions qui sont disséminées dans tout le squelette, et d'ailleurs, nous ne trouvons cet antécédent traumatique que dans un nombre très restreint d'observations.

Rowland pense que l'hypercholestérolémie est le phénomène primitif, et l'hyperplasie du tissu réticulo-endothélial secondaire. L'excès permanent du cholestérol dans le sang provoque une irritation des parois vasculaires, puis une infiltration des cellules périvasculaires : d'abord apparaissent des petits lymphocytes ronds avec peu de protoplasme; puis se développent, après éclatement de la paroi vasculaire, des cellules fusiformes avec protoplasme abondant. Ces cellules fusiformes forment, par leur fusion, des cellules xanthomateuses multinucléées.

A l'opposé de cette théorie, celle de Schultz fait de la prolifération exagérée des cellules du tissu réticulo-endothélial le processus primitif. La surcharge lipoïdique ne serait qu'un phénomène secondaire de peu d'importance.

Les partisans de la première théorie prétendent que les régimes riches en graisses et en cholestérine augmentent la cholestérolémie et donnent la xanthomatose; ceux de la seconde répondent que l'hypercholestérolémie n'est pas constante dans la xanthomatose (le taux du cholestérol est en général normal dans les xanthomatoses osseuses), et qu'il y a des hypercholestérolémies sans xanthomatose. Et de plus, comment Rowland explique-t-il que, seule, la moelle soit infiltrée, alors que des parties du système réticulo-endothélial aussi importantes que le foie et la rate, ne le sont pas?

De l'avis de Snapper, assimiler le mécanisme pathogénque de la xanthomatose osseuse à celui de la xanthomatose cutanée est une erreur :

1° Dans la xanthomatose cutanée, l'examen histologique ne met en évidence que des cellules xanthomateuses, tandis que dans la xanthomatose osseuse, il y a, en plus des cellules spumeuses, des cellules granuleuses signant la nature inflammatoire de l'affection.

2° La xanthomatose cutanée est associée à une hypercholestérolémie; le cholestérol est normal dans la xanthomatose osseuse.

3° La sursaturation du sang en cholestérol explique dans la xanthomatose cutanée l'infiltration des histiocytes. Dans la xanthomatose osseuse, la formation de tissu granuleux ne s'explique pas par l'infiltration de cholestérol. Il s'agit d'une prolifération du tissu granulomateux primitive, puis d'une infiltration cholestérolique.

A l'appui de cette thèse, Snapper cite un cas de maladie de Schüller-Christian sans infiltration de cholestérol ; il en conclut que l'évolution était trop récente pour que l'infiltration ait eu le temps de se faire.

De toutes ces théories, quelle est celle qui se rapproche le plus de la vérité ? Il est difficile de conclure ; il est possible, comme l'ont fait remarquer Layani, Ducroquet et Laudat, que le mécanisme du processus xanthomateux soit encore plus complexe. Ces auteurs attribuent les troubles du métabolisme des lipides à une altération du mécanisme neuro-régulateur et envisagent le problème pathogénique de la façon suivante :

1° Il existe dans cette affection un trouble qui porte sur le métabolisme des lipides. C'est un fait admis par tous. De nombreuses observations ont permis de constater que la xanthomatose osseuse pouvait s'accompagner de localisations cutanées ou viscérales. L'atteinte du tissu réticulo-endothélial de régions aussi éloignées et différentes que les téguments et les os, avec cependant un taux de cholestérol sensiblement normal dans le sang, montre bien que la xanthomatose n'est pas une simple surcharge passive de cholestérol.

2° Il est vraisemblable, sinon probable, que les troubles du métabolisme des lipides dépendent d'une altération du mécanisme neuro-régulateur. On reconnaît aujourd'hui l'intervention du diencéphale, de l'infundibulo-tuber dans le métabolisme des lipides. Rappelons brièvement ici le rôle du tissu réticulo-endothélial et du système nerveux dans l'assimilation des graisses.

a) Rôle du système nerveux dans le métabolisme des lipides. Mlle Deflandre, Wertheimer, Erbe et von Hasselbach ont

montré que la section de la moelle d'animaux d'expériences entre D_2 et D_7 bloque le métabolisme des graisses. Les chiens ainsi opérés ne présentent pas dans le foie de surcharge graisseuse phloridzinique à l'inverse d'animaux témoins. Toute surcharge graisseuse phloridzinique disparaît après section de la moelle entre D_1 et D_3.

Brocard a constaté, de son côté, qu'il suffit de provoquer l'altération du splanchnique par un moyen quelconque pour provoquer en deux à trois jours une hépatite graisseuse.

Il semble donc que le système nerveux sympathique contrôle le métabolisme des graisses.

b) Rôle du tissu réticulo-endothélial dans la transformation des graisses. Les recherches de nombreux auteurs, Roger et Binet, Binet et Vernes, Leiter, ont démontré le rôle très actif que joue le tissu réticulo-endothélial dans le métabolisme des graisses. Leiter a constaté qu'un blocage léger du système réticulo-endothélial rend la moelle osseuse plus apte à fixer les graisses neutres et la cholestérine; pour un blocage plus important, la fixation des graisses neutres diminue, celle de la cholestérine augmente. Leiter pense que le système réticulo-endothélial élabore la cholestérine à partir des graisses neutres et qu'il en fait également la synthèse à partir des acides gras, aussi bien dans la moelle que dans le foie.

c) Reilly, dans le laboratoire du Professeur Lemierre, a mis en évidence « qu'à toute incitation du sympathique, le tissu réticulo-endothélial répond, en quelque territoire que ce soit, par les mêmes réactions : phénomènes vasculaires, œdème et stase, altération des endothélia, hyperplasie des cellules réticulées », et a établi ainsi l'étroite connexion du système neuro-végétatif trophique avec le tissu réticulo-endothélial.

De tous les faits qui précèdent, Layani conclut :

« Ne retenons que les faits démontrés : le système nerveux contrôle le métabolisme des lipides et les réactions du système réticulo-endothélial; ce dernier paraissant intervenir dans la transformation des lipides, tout se passe comme si la xanthomatose traduisait un trouble de l'appareil neuro-régulateur

des lipides, trouble dont l'acte principal se passe dans le tissu réticulo-endothélial.

» L'analyse de la régulation nerveuse du métabolisme des lipides nous conduit ainsi à une conception neuro-tissulaire de la xanthomatose. D'origine nerveuse, de mécanisme tissulaire, le processus est un phénomène essentiellement actif, purement qualitatif. Ainsi s'expliquerait l'apparent paradoxe des hypercholestérolémies sans xanthomatose, des xanthomatoses avec cholestérol normal : de l'affection qui a pour siège essentiel les tissus, l'état humoral n'est qu'un reflet inconstant et infidèle. En cela, la xanthomatose primitive diffère des xanthomatoses secondaires, celle du diabète par exemple, ou la surcharge cholestérolique n'infiltre les tissus qu'en fonction de la teneur du sang en cholestérol. »

CHAPITRE X

PLACE DES XANTHOMATOSES PARMI LES AUTRES DYSLIPIDOSES

Les diverses affections dues au trouble du métabolisme des lipides que Van Bogaert range sous le terme général de « dyslipidoses », ne sont en réalité que des aspects différents, suivant la localisation du processus, d'une même maladie, la maladie xanthique. Elles ont, en commun, un trouble profond du métabolisme des lipides et l'envahissement du tissu réticulo-endothélial par des cellules hypertrophiées surchargées de grains lipoïdiques.

L'élément commun et pathognomonique de ces affections est la cellule spumeuse, d'origine réticulo-endothéliale.

Trois groupes peuvent être distingués :

1° Métabolisme anormal des phosphatides (lécithine) : maladie de Niemann-Pick.

2° Métabolisme anormal des cérébrosides (cérasine) : maladie de Gaucher.

3° Métabolisme anormal de la cholestérine : xanthomatose sous ses diverses formes, comprenant la maladie de Schuller-Christian.

La maladie de Niemann-Pick est une dyslipidose avec hypercholestérolémie presque constante et dépôt de phosphatides dans les cellules altérées. Elle est congénitale, frappe avec prédilection le sexe féminin et la race juive. Dès les premiers jours de la vie, toutes les cellules réticulo-endothéliales se surchargent de phosphatides, les fonctions vitales des

divers organes sont aussi altérées, et la mort survient par cachexie, avant l'âge de 5 ans en général.

Le symptôme le plus caractéristique est l'hépatosplénomégalie très marquée et très précoce, apparaissant en général vers le troisième mois. Les troubles nerveux sont fréquents, surtout les troubles psychiques : l'enfant ne joue pas, maigrit, ne s'intéresse à rien, ne réclame pas ses tétées. Le ventre augmente considérablement de volume. Une décoloration des parties de la peau exposées à la lumière peut compléter le tableau.

De la maladie de Niemann-Pick se rapproche *l'idiotie amaurotique de Tay-Sachs*, maladie congénitale et familiale, atteignant électivement la race juive. Elle a pour signes : un arrêt du développement intellectuel avec évolution habituelle vers la démence, et surtout des troubles oculaires : baisse de l'acuité visuelle évoluant vers la cécité. L'examen ophtalmoscopique montre une petite tache rouge clair au centre de la macula et une atrophie du nerf optique.

L'enfant, dès sa naissance, indifférent aux diverses stimulations, ne s'intéresse à rien, ne joue pas, ne crie pas, ne sait même pas rire. Il présente un état paralytique des quatre extrémités caractérisé par de la flaccidité avec hypertonie pyramidale associée, exagération des réflexes et crises de spasmes toniques d'opisthotonos.

Le petit malade meurt avant l'âge de 5 ans en général.

La maladie de Gaucher, hépato-splénomégalie chronique de la deuxième enfance, maladie familiale, s'installe lentement et, contrairement à la maladie de Niemann-Pick, évolue en dix à quinze ans pour n'entraîner la mort qu'à l'âge adulte.

Elle se manifeste par un signe constant et capital : la splénomégalie, à laquelle s'ajoute en général une hépatomégalie d'importance variable. Cette splénohépatomégalie est due à l'envahissement de ces organes par des cellules xanthomateuses. Il y a parfois une pigmentation des parties découvertes.

L'examen humoral ne révèle rien de particulier.

Seul l'examen histologique permettra d'affirmer le diagnostic par la mise en évidence dans la rate et le foie de cellules de Gaucher au protoplasme infiltré par une substance lipidique riche en cérasine.

La maladie de Schüller-Christian frappe surtout les enfants du sexe masculin. Sa symptomatologie très complète et très précise est caractérisée par la tétrade :

1. Ostéoporose lacunaire à prédominance cranienne.
2. Exophtalmie.
3. Diabète insipide d'une intensité parfois extraordinaire.
4. Retard de croissance.

Les lacunes craniennes, comme faites à l'emporte-pièce, sont le signe le plus caractéristique. Les os de la face peuvent être atteints; leur envahissement provoque l'exophtalmie ou l'asymétrie faciale. L'envahissement du rocher aboutit à la surdité, celui des maxillaires trouble la dentition. Souvent, toute la région de la base du crâne est envahie par des cellules xanthomateuses; l'atteinte de la région hypophysotubérienne se traduit par le diabète insipide et, plus rarement, par un nanisme avec infantilisme ou un syndrome adiposogénital.

Lorsque la tétrade se trouve réalisée, le diagnostic n'offre pas de difficulté; mais le processus ostéoporotique peut ne pas se limiter au crâne et frapper d'autres pièces du squelette, en particulier les os longs.

L'examen histologique met en évidence les cellules xanthomateuses que nous avons déjà vues dans la xanthomatose osseuse : cellules spumeuses typiques infiltrées par des esters du cholestérol.

L'évolution de la maladie est en général progressive et fatale.

La maladie de Schüller-Christian peut être considérée comme une localisation, comme la forme cranio-hypophysaire de la xanthomatose osseuse.

La xanthomatose osseuse elle-même peut être considérée

comme une localisation spéciale des « xanthomatoses » que Thannhauser et Magendantz classent en deux variétés :

1° Les xanthomatoses avec hypercholestérolémie, qui comprennent les xanthomatoses cutanées souvent associées aux xanthomatoses hépatobiliaires et artérielles.

2° Les xanthomatoses osseuses qui, en général, ont une cholestérolémie normale.

Les xanthomatoses, qu'elles soient cutanées, viscérales ou osseuses, sont toutes des affections du même type, constituées par le dépôt dans les cellules réticulo-endothéliales de lipides riches en esters du cholestérol, dont les localisations différentes donnent naissance à des syndromes variés.

L'importance de la classification de Thannhauser consiste dans le fait que les deux groupes répondent d'une façon différente au traitement : le type hypercholestérolémique montre une diminution considérable du taux du cholestérol après une période de régime pauvre en cholestésol et en graisses, et réagit bien à des doses modérées d'extrait thyroïdien. Le second type, à cholestérolémie normale, n'est pas influencé par ce traitement, mais répond parfois à la radiothérapie qui, par contre, reste sans action sur les lésions du premier type.

Henshen (1931), dans un ouvrage important sur les xanthomatoses, établit la classification suivante :

1° Xanthomatose avec modification du squelette, exophtalmie et diabète insipide.

2° Xanthomatose avec modification du squelette et exophtalmie, sans diabète insipide.

3° Xanthomatose avec modification du squelette et diabète insipide, sans exophtalmie.

4° Xanthomatose avec modification du squelette, sans exophtalmie ni diabète insipide.

5° Xanthomatose avec diabète insipide, sans modification du squelette ni exophtalmie.

6° Xanthomatose avec troubles de la croissance.

7° Xanthomatose sans lésions osseuses, diabète ni exophtalmie.

8° Xanthomatose de la peau seulement chez des enfants et jeunes adultes.

La xanthomatose osseuse qui fait l'objet de notre étude doit entrer dans le groupe 4 de cette classification.

La mise en évidence de très nombreuses cellules xanthomateuses nous permet d'affirmer que nous sommes en présence d'un cas de xanthomatose; mais s'agit-il d'une xanthomatose osseuse généralisée ou d'une xanthomatose osseuse cranio-hypophysaire du type Schüller-Christian? A côté des cas typiques de maladie de Schüller-Christian, il en existe d'autres où des lésions osseuses s'étendent à une partie ou à la totalité du squelette; ne serions-nous pas en face d'un cas semblable? Certainement non : l'atteinte cranienne de notre malade est minime; elle consiste en deux géodes de petites dimensions; de plus, les signes cardinaux de la maladie de Schüller-Christian (diabète insipide et exophtalmie) ont toujours fait défaut.

Nous avons passé rapidement en revue les divers troubles du métabolisme des lipides pour essayer d'y préciser la place occupée par la xanthomatose osseuse. Nous ne pouvons pas terminer ce chapitre sans parler des affections que Debré a rangées sous le nom de Polycories, affections caractérisées par l'accumulation dans les organes, qu'elles hypertrophient, de substance de réserve, glycogène et substances grasses. Contrairement aux dyslipidoses où la maladie est caractérisée par le dépôt de substances lipidiques particulières dans les cellules réticulo-endothéliales, les polycories atteignent les *cellules nobles* des organes lésés : foie, rein. Ce dépôt n'altère pas le fonctionnement de l'organe touché, ce qui explique la bénignité relative de la maladie et la possibilité de guérison. Le métabolisme des glucides y est toujours profondément altéré.

CHAPITRE XI

TRAITEMENT

De grands espoirs avaient été fondés sur la radiothérapie; malheureusement, si les premiers cas ont été favorablement influencés par les rayons X, les autres se sont montrés plus réfractaires. Il est admis actuellement que la radiothérapie peut faire disparaître ou plutôt diminuer les douleurs; mais elle ne semble pas très active sur les lésions elles-mêmes. Dans les cas de xanthomatose osseuse généralisée, elle a de plus l'inconvénient de nécessiter des séances longues et répétées, car elle doit être appliquée successivement sur les divers segments atteints.

La chirurgie n'a que des indications restreintes. Parfois, la trépanation et le curetage de l'os entraînent une sédation des douleurs et un comblement osseux en général rapide; mais il n'est pas raisonnable d'envisager ce traitement dans les cas de xanthomatose osseuse généralisée qui nous intéressent. Il est évident que l'infection secondaire d'une lacune imposera l'intervention : curetage ou excision du foyer xanthomateux infecté.

Il semble logique de prescrire un régime pauvre en graisses et en cholestérol.

OBSERVATIONS DE XANTHOMATOSE OSSEUSE GENERALISEE

Dans toutes les observations qui suivent, le diagnostic a été vérifié par l'examen histologique des pièces obtenues par trépanation de l'os.

Observation I.

(Dupérié, de Lachaud, 1942.)

Observation II.

(Kienböck et Meworach, 1932.)

Il s'agit d'un homme de 40 ans, de forte constitution et de bonne santé apparente, qui présente depuis deux ans et demi des douleurs vagues dans la jambe droite, une fatigue rapide à la marche et de la claudication intermittente. Un examen radiologique montre six mois après le début des douleurs un foyer central de destruction à la partie supérieure du fémur droit.

Quelque temps après, ce malade se fracture spontanément le col du fémur en montant dans le tramway. Après un traitement approprié, il se remet à marcher à l'aide d'un appareil.

Des douleurs dans le dos l'amènent à consulter.

Aidé d'une canne, il marche facilement quoique affligé d'une boiterie accentuée. les mouvements de la hanche droite sont limités. La portion terminale de la colonne dorsale est le siège d'une saillie douloureuse à la palpation. La flexion de la colonne vertébrale est très douloureuse et de faible amplitude.

Un examen radiographique de tout le squelette révèle alors les particularités suivantes : dégénérescence kystique du tiers supérieur

du fémur droit ; la corticale est amincie. Il existe une tuméfaction marquée du grand trochanter. La branche descendante de l'ischion a subi une légère dégénérescence kystique au voisinage du col du fémur.

La 8e vertèbre dorsale est un peu tassée et présente des géodes dans sa moitié gauche. Les 11e et 12e vertèbres dorsales sont également le siège de lésions ostéoporotiques.

Cinq mois plus tard apparaît à la partie antérieure de la 10e côte droite une nodosité un peu sensible à la pression. A la radio la côte présente, sur une longueur de 5 cm., des aires kystiques.

La biopsie fait redresser le diagnostic d'ostéite fibro-kystique qui avait été porté pour faire adopter celui de xanthomatose osseuse.

Nous n'avons pas pu obtenir de renseignements sur l'évolution de la maladie.

Observation III.

(*In extenso*, Snapper et Parisel, 1933.)

La malade est une jeune fille, née en 1922. Les antécédents familiaux sont normaux. A l'âge de 7 ans, les premières règles apparaissent et des symptômes de puberté précoce se manifestent. L'intellect est peu développé puisque en 1932, à l'âge de 10 ans, la petite malade ne sait ni lire, ni écrire. Il faut cependant tenir compte du fait que sa maladie a débuté à l'âge de 7 ans et que, depuis lors, elle a passé une grande partie de sa vie dans différents hôpitaux. En tout cas, elle ne connaît pas son adresse et n'a qu'un souvenir imprécis des événements.

A l'âge de 7 ans, elle a fait une chute et s'est fracturé le fémur. Depuis lors, en deux ans, elle a présenté cinq fractures du fémur, dont une est survenue spontanément, au moment où elle se retournait dans son lit. Après une période, au cours de laquelle elle fut traitée par des injections de calcium et des rayons ultra-violets, il se produisit une amélioration, de sorte qu'elle put circuler un peu : depuis lors, elle n'a plus de fractures.

A l'examen physique, on ne trouve rien d'anormal. Les urines sont normales, la réaction de Bordet-Wassermann est négative. La

peau présente par-ci par-là, aussi bien à la figure que sur le tronc, de petits naevi d'un brun foncé. Le métabolisme basal est normal.

Il existe une déformation prononcée de la partie supérieure des deux fémurs, due apparemment aux fractures multiples. De plus, une des jambes est considérablement raccourcie, aussi la marche est-elle difficile.

La partie moyenne du bras droit est nettement gonflée. Cette affection osseuse n'est pas douloureuse; ni les mouvements actifs ou passifs, ni la pression des parties malades du squelette ne provoquent de douleur.

La radiographie montre des lésions importantes localisées dans différentes parties du squelette. Les deux fémurs présentent à leur extrémité supérieure un processus d'ostéoporose qui, ici et là, donne l'impression de kystes. Les autres os longs sont également atteints, surtout l'humérus droit et l'humérus gauche. Au tibia, une lésion est très nettement visible. La corticale de ces os est très mince, cependant l'os lui-même est peu augmenté de volume. En réalité le terme de « kyste » n'est pas strictement exact; il existe une lésion destructive de l'os qui a fait disparaître la structure osseuse d'une façon uniforme.

Le dosage du calcium sérique a donné, en premier lieu, un chiffre de 12,6 m gr. %; les dosages ultérieurs montrent que la calcémieest tombée à des taux normaux : 8,04 mgr. % et de 10,6 mgr. %.

En se basant sur ces données, on pense à la maladie de Recklinghausen. La malade fut opérée deux fois pour vérifier l'hypothèse d'un adénome parathyroïdien éventuel. La seconde fois une exploration minutieuse de toute la région cervicale fut pratiquée par un chirurgien possédant une grande expérience de ces opérations. Aucun adénome ne fut découvert.

En résumé, chez une fillette de 10 ans on avait trouvé dans les os longs des formations kystiques qui avaient provoqué plusieurs fractures spontanées.

Quand nous avons vu cette malade, en juillet 1932, certains arguments pouvaient être utilisés contre le diagnostic de « maladie de Recklinghausen avec hyperparathyroïdie ».

1° La calcémie était normale; de plus, toutes les autres caractéristiques de l'hyperparathyroïdie faisaient défaut.

2° Alors que la plupart des patients atteints de maladie de Recklinghausen se plaignent de douleurs violentes, cette malade-ci n'accusait absolument aucune douleur. La pression, même énergique, des os malades n'éveillait aucune sensation douloureuse.

3° Chez cette malade, les lésions osseuses n'étaient pas généralisées à tous les os du squelette. La corticale n'était rongée qu'aux endroits où l'os était soufflé par les pseudo-kystes. Partout ailleurs la corticale était normale.

Il faut cependant insister sur le fait qu'il n'existait aucun des symptômes classiques de la maladie de Schüller-Christian.

1° Aucune géode de la voûte cranienne, pas même à l'examen radiographique. Les empreintes étaient bien un peu plus marquées que de coutume, mais il n'était pas question de ces images lacunaires bien connues.

2° Pas de symptômes de diabète insipide, aucune modification radiologique de la selle turcique.

3° Pas d'exophtalmie.

4° Croissance normale; pas d'infantilisme.

Donc, si l'hypothèse de l'existence d'une xanthomatose était admissible, les symptômes typiques de la maladie, c'est-à-dire les lésions cranio-hypophysaires, faisaient défaut.

Pour vérifier notre hypothèse, nous avons recherché à plusieurs reprises quel était le taux de la cholestérine dans le sang. Dans certains cas de maladie de Schüller-Christian il existe de l'hypercholestérinémie, mais ce symptôme n'a cependant rien de constant. En général, la cholestérinémie se maintient à des taux limités chez ces malades. La cholestérinémie de notre malade s'élevait à 322 mgr. p. 100 le 16 juillet 1932, tandis que le taux de la lécithine atteignait 220 mgr. %. Cette hypercholestérinémie manifeste constituait un argument important en faveur du diagnostic de xanthomatose. C'est pourquoi une nouvelle biopsie de la région sous-trochantérienne fut pratiquée. Contrairement à toute attente, la curette ne rencontra pas de géode quelle que soit la profondeur qu'elle ait pu atteindre; cependant l'os était moins résistant, plus mou que d'habi-

tude. Il fut facile de prélever quelques fragments osseux qui furent examinés par le professeur W. M. de Vries à Amsterdam. Son protocole s'exprime en ces termes :

Fragments prélevés dans un foyer osseux :

Examen macroscopique. — Quatre petits fragments de tissu, d'un poids total de 2 gr. 5 environ. La surface est irrégulière, avec des plages de couleur brune dues au sang; l'aspect de la coupe ressemble à du tissu spongieux; le tissu se laisse facilement couper au couteau.

Examen microscopique. — On prélève un petit fragment pour pratiquer des coupes à la congélation et à la paraffine. Quelques parcelles de la coupe, obtenues par grattage, sont examinées à la glycérine; on reconnaît du tissu conjonctif et du tissu osseux. Au microscope polarisant on constate qu'il existe un peu de biréfringence dans le tissu osseux et dans le tissu conjonctif; de plus, on remarque quelques petits groupes de particules fortement biréfringentes formées de petits fragments irréguliers et de bâtonnets; pas de gouttes nettement biréfringentes. Après chauffage de la préparation, on voit à ces endroits des gouttes nettement biréfringentes avec croix sombre.

Les coupes à la congélation montrent des travées osseuses, disposées irrégulièrement dans un tissu fibreux, moyennement riche en cellules. La plupart des travées osseuses sont bordées de tissu ostéoïde et présentent souvent de la résorption lacunaire avec ostéoclastes. Il s'agit donc d'ostéïte fibreuse. Toutefois, on trouve, par endroits des cellules spumeuses soit groupées le long d'un petit vaisseau, soit isolées dans le tissu conjonctif.

La coloration au Soudan montre que ces endroits sont occupés par un grand nombre de gouttelettes de graisses biréfringentes, il semble même qu'il y ait des particules graisseuses en dehors des cellules dans le tissu conjonctif.

Dans une partie de la coupe, il y a peu ou pas de lipoïdes, dans une autre partie il y en a davantage.

La lésion présente donc bien la caractéristique du Schüller-Christian.

Les coupes à la paraffine donnent le même aspect, mais avec moins de cellules spumeuses.

Cet examen démontre donc clairement que l'os présentait de l'ostéïte fibreuse, mais les amas de cellules spumeuses, bourrées de lipoïdes et de graisses biréfringentes, prouvent qu'il s'agit bien ici d'une véritable granulomatose lipoïdique avec les mêmes modifications du tissu osseux que celles que l'on rencontre au niveau des os du crâne dans la maladie de Schüller-Christian. Notre malade présente donc, elle aussi, de la xanthomatose osseuse, en l'absence des localisations typiques cranio-hypophysaires.

Il est intéressant de noter que tous les dosages de la cholestérine du sérum que nous avons pratiqués, après juillet 1932, ont donné des chiffres correspondant à un taux de cholestérine sérique pratiquement normal. Nous avons trouvé :

13 août	cholestérine totale	197 mgr.%
18 octobre	— —	181 —
19 novembre	— —	194 —

L'évolution ultérieure de ce cas est intéressante à suivre. Cette enfant fut soignée pendant plusieurs années dans un hôpital maritime : malheureusement une nouvelle fracture du fémur suivie de pseudarthrose se produisit peu de temps après. De ce fait la marche devint impossible et le malade dut être véhiculée dans une voiturette.

L'inactivité à laquelle elle fut condamnée fut peut-être la cause de l'obésité considérable qui s'installa. Il faut tenir compte cependant du fait qu'une aménorrhée totale était survenue depuis l'âge de dix ans. Aussi est-il permis d'envisager la possibilité d'une obésité d'origine endocrinienne.

Quand on compare les clichés de l'humérus pris en 1932 avec ceux de 1932, on constate que le grand kyste périphérique, très net en 1936, a complètement disparu en 1936. Les autres foyers, celui du fémur par exemple, n'ont pas changé ou bien se sont agrandis, pour autant que la comparaison soit possible.

En 1936, une sarcomatose se développa dans le fémur droit et s'étendit rapidement aux organes viscéraux. La malade succomba en décembre 1936.

Observation IV.

(Snapper et Posthuma, 1934, *in extenso*.)

Il s'agit d'un homme né en 1899 qui, à l'âge de 11 ans, fit une fracture de l'humérus gauche à la suite d'une bousculade un peu rude entre camarades. La fracture fut réduite et six semaines plus tard la guérison était complète.

A l'âge de 20 ans, le malade se fracture l'humérus gauche. Le traumatisme avait été tellement insignifiant que, encore une fois, la fracture pouvait être considérée comme spontanée.

A l'âge de 18 ans, le patient fit une fracture du petit doigt.

En février 1933, il se fractura, à deux reprises successives, l'humérus droit. Dans ces cas, également, la cause avait une importance si minime qu'on pouvait encore parler de fractures spontanées.

Enfin, ces deux dernières années, le patient présenta dans l'humérus droit des douleurs qui, au dire du malade, avaient un caractère rhumatoïde.

Les antécédents familiaux ne signalent aucune affection osseuse semblable. Le malade a un fils qui est parfaitement normal.

Les radiographies pratiquées lors de la fracture survenue en 1933, firent découvrir que le malade était atteint d'une affection étendue du squelette. Cette maladie présentait des analogies radiologiques avec la maladie de Recklinghausen; cependant, la calcémie étant normale, le malade fut hospitalisé pour un examen plus approfondi.

A l'examen, le patient ne donne pas l'impression d'être malade. Il apparaît au cours de l'inspection que la face est asymétrique. L'os frontal est fortement épaissi à droite, au-dessus de l'arcade sourcilière. Il n'y a pas d'exophtalmie. A la palpation on ne découvre aucune anomalie du squelette. L'humérus est peut-être un peu gonflé des deux côtés, mais cela n'est pas évident. La pression est encore douloureuse au niveau de l'humérus, surtout à droite. Il n'y a pas lieu de s'en étonner puisque le malade s'est fracturé deux fois le bras droit dix mois auparavant. La mobilité de la colonne vertébrale est parfaite.

L'examen des organes internes ne décèle aucune lésion. L'urine est normale.

Le malade est légèrement anémique; la teneur du sang en hémoglobine s'élève à 83 %, le nombre des globules rouges est de 4.060.000, celui des globules blancs de 7.200. La formule sanguine est absolument normale.

Un symptôme digne d'attention est la pigmentation de la muqueuse buccale. Au niveau des lèvres, à la face interne de la lèvre inférieure et des deux joues, on remarque de grandes taches brunes, identiques à celles que l'on rencontre dans la maladie d'Addison.

La pression sanguine est contrôlée à différentes reprises; elle se maintient toujours dans des limites basses et oscille entre 100 et 120 pour la maxima et 80 pour la minima.

A l'examen radiographique, on trouve de nombreuses lésions. Au crâne il existe une atrophie nette des pariétaux; dans cette région, on remarque une tache de 1 cm. de diamètre environ où la raréfaction osseuse est très nette. Cependant, il n'est pas question d'une véritable image lacunaire de l'os. L'os frontal présente deux petits foyers analogues de la dimension d'un grain d'orge.

En position frontale, le cliché montre que l'arcade zygomatique est soufflée. Cependant, il n'y a pas de raréfaction osseuse visible.

La partie moyenne de l'humérus droit est occupée par un foyer étendu dans lequel la structure du tissu osseux est complètement effacée. A cet endroit la corticale est très mince, mais la cavité n'est pas cloisonnée par septa. A l'extrémité supérieure de l'humérus, la structure osseuse est irrégulière probablement par suite de multiples fractures. A la partie moyenne de l'humérus gauche, il existe aussi un foyer dont le volume est cependant moins grand qu'à droite.

La corticale de cette région est un peu plus mince qu'à la normale et l'os est un peu gonflé.

Au tiers supérieur du radius droit, on trouve un foyer de 8 cm. environ au niveau duquel la structure osseuse a disparu et où la corticale est plus mince que de coutume. Cette partie du radius est nettement gonflée.

Le bord latéral de l'omoplate droite montre plusieurs foyers soufflés. Au col du fémur, il existe un foyer du volume d'une man-

darine; la structure osseuse y est effacée et une grosse travée passe en travers de la zone de raréfaction. Le fémur n'est pas gonflé.

Le fémur droit, le bassin, les jambes, les mains et la colonne vertébrale sont absolument normaux. En février 1935, on découvre, au cours d'un nouvel examen, un vaste foyer dans le calcanéum droit.

Il existe donc chez ce malade une affection systématisée du squelette qui, à première vue, fait penser à la maladie de Recklinghausen, l'otéïte fibro-kystique généralisée, due à un adénome parathyroïdien. En effet, on trouve dans la plupart des os longs de vastes foyers où la structure osseuse a disparu et où la corticale est devenue très mince. Le crâne présente aussi de la résorption osseuse, comme il est fréquent d'en rencontrer dans la maladie de Recklinghausen.

Cependant, ici également, les caractéristiques de la maladie de Recklinghausen font défaut.

1° Ce n'est pas une affection généralisée à tous les os du squelette; aux endroits où il n'y a pas de pseudokystes, la corticale est toujours normale tant au point de vue de la structure que de l'épaisseur.

2° Les troubles typiques du métabolisme du calcium, qui sont l'apanage de la maladie de Recklinghausen, font absolument défaut. Chez notre malade, le taux du calcium sérique et celui des phosphates inorganiques du sang ont toujours été normaux.

Date	*Calcium sérique*	*Phosphore inorganique*
3 octobre 1933.....	100 ‰	26 ‰
16 novembre —	92	29
5 décembre —	99	38
9 juin 1936.....	103	30

Le taux des phosphatases sanguines, qui est toujours augmenté dans la maladie de Recklinghausen, paraît être à peu près normal chez notre malade.

L'élimination calcique urinaire est également normale; l'administration du régime d'épreuve décrit plus haut, permit de s'en rendre compte (calciurie normale : par 24 heures 100 à 150 mgr.).

Date	*Urine*	*Calcium urinaire*
16 novembre 1933.....	250 cc.	62 mgr.
17 —	800	197
18 —	465	112
19 —	560	145
20 —	1.880	226
21 —	2.040	156
22 —	2.000	170

Le métabolisme calcique de ce malade n'a donc rien d'anormal.

Aussi était-il logique de penser que cette affection du squelette, tout en présentant quelques analogies avec la maladie de Recklinghausen dépendait, en réalité, d'une toute autre cause. Etant donné qu'il existait des symptômes de pseudo-Recklinghausen non généralisés, alors que les caractéristiques biochimiques de l'hyperparathyroïdie faisaient défaut, l'éventualité d'une xanthomatose osseuse fut envisagée en premier lieu, d'autant plus que la cholestérinémie fut trouvée légèrement augmentée.

Vu la multiplicité des fractures spontanées, une biopsie de l'os malade fut jugée nécessaire pour arriver à un diagnostic de certitude. De plus, cette biopsie pouvait permettre de remplir la cavité de sang dans le but de provoquer la guérison et la calcification de la géode.

On fit d'abord un prélèvement dans le foyer de l'humérus droit. Il existait à cet endroit un kyste avec une paroi fibreuse épaisse.

Date	*Cholestérol total*
3 octobre 1933	3 gr. 80
18 novembre —	2 gr. 64
29 décembre —	2 gr. 47
12 janvier 1934.....	2 gr. 72
8 février —	2 gr. 65

L'examen microscopique, fait par le professeur M. W. de Vries, ne décèle que du tissu conjonctif riche en cellules. De nombreuses

travées osseuses, bordées de tissu ostéoïde, étaient disséminées dans le conjonctif. En outre, il existait dans la préparation quelques travées garnies d'ostéoclastes.

On pouvait reconnaître aussi de petits fragments de corticale, dont la face externe était tapissée de tissu musculaire. A cet endroit, la moelle osseuse était nettement fibreuse et la face interne des travées corticales reposait sur le tissu conjonctif riche en cellules, décrit plus haut. Aucune cellule contenant des lipoïdes ne fut découverte.

Le diagnostic microscopique concluait donc à une ostéïte fibro-kystique. Une deuxième biopsie faite dans l'autre humérus donna le même résultat histologique : ostéïte fibreuse.

Pour ce motif, les parathyroïdes furent explorées, mais on acquit la preuve qu'elles étaient normales. Non content de ce résultat, on pratiqua un forage au niveau du foyer de la tête du fémur gauche qui fut comblé au moyen de sang. Ce troisième prélèvement permit au professeur de Vries de confirmer le diagnostic de xanthomatose des os.

Un grand nombre de fragments furent prélevés. Leur taille variait de 1/2 à 2 × 2 1/2 × 3 cm. Les fragments de forme irrégulière étaient constitués par un tissu compact, blanc, légèrement vitreux. Quelques fragments présentaient de petites taches brunes. Par-ci par-là on observait des taches jaunes qui atteignaient au moins 1/2 cm. Le prélèvement contenait également quelques fragments de tissu osseux.

L'examen microscopique montre que les fragments prélevés, sont constitués par du tissu conjonctif fibreux qui, en général, ne contient que peu de noyaux. Il existe aussi quelques débris de tissu osseux, bordés parfois de tissu ostéoïde.

Les taches jaunes signalées plus haut, sont formées par des amas de cellules xanthomateuses typiques. Sur les coupes colorées au Soudan, on voit dans les cellules des cristaux en forme d'aiguilles, biréfringents et se colorant en brun jaunâtre. Le chauffage de la coupe non colorée provoque la formation de gouttelettes biréfringentes. Les coupes décalcifiées montrent des travées osseuses entourées de moelle fibreuse. A certains endroits on trouve des amas

d'ostéoclastes, accolés aux travées osseuses. L'examen microscopique confirme donc le diagnostic de xanthomatose osseuse.

Il faut insister sur le fait que trois biopsies furent nécessaires avant qu'on pût arriver au diagnostic exact de xanthomatose osseuse. Evidemment, les lésions les plus étendues sont les plus anciennes : ici le tissu xanthomateux est remplacé par une prolifération de tissu fibreux.

Aussi faut-il conclure qu'il est absolument nécessaire pour le diagnostic d'une xanthomatose osseuse de faire une biopsie dans une lésion récente. La négligence de cette précaution peut entraîner dans les cas de xanthomatose osseuse un diagnostic erroné d'ostéïte fibreuse. Layani a déjà rencontré cette même difficulté dans un cas analogue.

Nous retrouvons donc encore, chez un adulte, le développement d'un granulome lipoïdique dans le squelette, en l'absence de tout signe de la maladie de Schüller-Christian, c'est-à-dire sans formation de tissu xanthomateux à la base du crâne, ni à la paroi de l'orbite.

Bien que la pigmentation de la muqueuse buccale ait fait songer à un hypofonctionnement de la cortico-surrénale, cette hypothèse n'a pas pu être confirmée par les examens subséquents. Le taux de sodium sanguin fut toujours normal ; il oscillait entre 310 et 322 mgr. p. 100. Nous avons établi néanmoins un traitement d'essai à la « cortine », pendant une période prolongée. Le malade a admirablement supporté ce traitement. La pression sanguine s'est à peine élevée et n'a jamais dépassé 130 à 134 de Hg à la maxima. Nous n'avons constaté aucune amélioration nette de la structure osseuse. Cependant, depuis 1933, le malade n'a plus présenté de fracture spontanée, bien qu'il ait travaillé régulièrement comme ouvrier du bâtiment.

Observation V.

(Snapper.)

Le diagnostic a été particulièrement difficile à établir chez le malade suivant, atteint de granulomes lipoïdiques multiples du squelette, sans syndrome de Schüller-Christian.

Il s'agit d'un garçon âgé de 8 ans, en janvier 1936.

Six ans auparavant, c'est-à-dire à l'âge de 2 ans, il se plaignait du coude droit. Le coude devint douloureux et un gonflement très marqué se développa. L'examen radiographique décela qu'il existait un vaste foyer de destruction osseuse à l'extrémité distale de l'humérus. Cette lésion fut prise pour de la tuberculose et le malade fit plusieurs cures d'hiver en Suisse. Effectivement, la lésion guérit petit à petit, les douleurs diminuèrent, le gonflement disparut, le coude récupéra sa fonction et la radiographie montra une amélioration très importante.

Cependant, depuis un an et demi, le genou droit est douloureux et tuméfié. Il est important de faire remarquer, comme on le verra plus loin, que la jambe gauche est totalement indolore et que la marche n'y provoque aucune sensation anormale. L'enfant ne se plaint d'ailleurs jamais : seul le genou est légèrement douloureux.

A l'examen, l'enfant paraît avoir une santé parfaite; il est plutôt un peu trop gros. L'examen physique ne décèle aucune lésion, si ce n'est l'hydrarthrose douloureuse du genou droit.

La radiographie montre que la lésion ancienne de l'extrémité inférieure de l'humérus droit est guérie et présente une structure osseuse absolument normale. Il existe toutefois une excavation bizarre entre les deux condyles de l'humérus due certainement à l'ancien processus inflammatoire. La comparaison de l'humérus droit guéri, avec l'humérus gauche normal, montre que la structure osseuse est normale.

La radiographie du genou droit, prise en 1935, montre un foyer kystique elliptique, du volume d'un œuf de moineau, situé dans l'épiphyse du fémur droit.

Au cours du même examen, on a la surprise de trouver un vaste foyer à la partie distale de la diaphyse du fémur gauche, dont l'aspect se rapproche de celui d'une ostéïte fibreuse ou éventuellement de celui d'une tumeur à cellules géantes.

La réaction de Pirquet est à peine légèrement positive; la vitesse de sédimentation des globules est un tant soit peu accélérée : 16 mm. à l'heure.

En résumé, chez un garçon âgé de 8 ans, il s'est développé successivement une lésion destructive de la partie inférieure de l'humé-

rus, une lésion kystique de l'épiphyse inférieure du fémur droit, et une lésion polykystique du fémur gauche. La lésion de l'humérus, apparue à l'âge de 2 ans, a été prise pour de la tuberculose.

De différents côtés, le foyer kystique de l'épiphyse du fémur droit a aussi été diagnostiqué comme étant de la tuberculose. Cependant, le diagnostic de tuberculose doit être considéré comme très improbable pour les raisons suivantes :

1° Si, d'une part, il faut reconnaître que la radiographie faite lors de l'apparition du foyer huméral, il y a six ans, ait pu faire penser à une lésion tuberculeuse, la qualité de la guérison plaide, d'autre part, contre ce diagnostic. En effet, la structure osseuse de l'extrémité distale de l'humérus droit est redevenue absolument normale. Les travées osseuses sont manifestement bien reconstituées sans qu'aucune trace d'ostéosclérose ou d'ostéoporose subsiste. Une telle *restitutio ad integrum* des travées osseuses, est exceptionnellement rare quand il s'agit de tuberculose.

2° Le foyer kystique de l'épiphyse du fémur droit ne donne pas du tout l'impression d'être tuberculeux.

3° La réaction de Pirquet est à peine faiblement positive.

4° La vitesse de sédimentation est à peine accélérée.

5° Si l'on admettait la nature tuberculeuse de la lésion de l'humérus et du genou droit, il faudrait accepter l'hypothèse que le grand kyste du fémur gauche soit dû à l'existence fortuite d'une ostéïte fibreuse localisée.

La coexistence :

a) D'une « tuberculose » de l'humérus droit qui guérit avec une réédification parfaite des travées osseuses ;

b) D'une « tuberculose kystique » du fémur droit ;

c) Enfin, la présence fortuite et simultanée d'une ostéïte fibreuse du fémur gauche représentent une telle série d'improbabilités qu'il vaut mieux chercher une autre explication au tableau clinique offert par ce garçon.

Les lésions multiples du squelette doivent faire admettre l'existence d'une affection généralisée du système osseux. On peut donc penser à une ostéite fibreuse généralisée ou à une dégénérescence

lipoïdique du squelette, par exemple à la maladie de Schüller-Christian ou à la maladie de Gaucher.

Dans le cas présent, la maladie de Recklinghausen est très improbable, puisque la calcémie est normale ainsi que les phosphates inorganiques du sang. De plus, la calciurie, après régime d'épreuve, est également normale.

On aurait pu aussi penser à des localisations osseuses de la maladie de Gaucher, mais les cas de maladie de Gaucher avec foyers squelettiques étendus sans splénomégalie, doivent être très rares.

Le diagnostic de xanthomatose doit donc être considéré comme le plus probable, bien que la radiographie du crâne soit normale et que l'exophtalmie et le diabète insipide fassent défaut.

Le taux de la cholestérine du sang est légèrement augmenté. Les rapports entre la cholestérine libre et les esters de la cholestérine comme les rapports entre la cholestérine et la lécithine sont néanmoins normaux.

Le 28 janvier 1936, on trouve en effet :

Cholestérine totale	239 mgr.%
Cholestérine libre	77,5
Esters de la cholestérine	131
Lécithine	273

On décide de cureter le grand kyste du fémur gauche; ce kyste a perforé presque complètement la corticale du fémur. Le prélèvement ramène du tissu qui, à l'examen microscopique, a la structure typique du granulome lipoïdique. Il existe, notamment, une ostéïte fibreuse importante, tandis que dans la prolifération du tissu conjonctif, on trouve partout de grandes plages de cellules spumeuses remplies d'esters de cholestérine biréfringents.

Le protocole de l'anatomo-pathologiste s'exprime en ces termes :

Après décalcification, la structure osseuse fournit l'image suivante : les travées osseuses sont épaisses et bordées par des ostéoblastes juxtaposés. La moelle osseuse est remplacée par un tissu riche en cellules fusiformes avec de nombreuses cellules géantes du type des myéloplaxes. On trouve surtout ces myéloplaxes dans les

zones où il y a peu de travées osseuses. D'autre part, dans le tissu formé par des cellules fusiformes, on trouve de petits agglomérats de cellules spumeuses. En certains endroits, ces cellules sont placées les unes contre les autres et forment de grandes plages de cellules juxtaposées. Elles renferment une substance biréfringente se colorant en jaune au Soudan. On ne voit pas de pigment sanguin. Le diagnostic de xanthomatose des os s'impose.

Observation VI.

(Shelling et Voshell, 1935.)

Garçon de 14 ans, amené en septembre 1933 pour observation. La maladie a débuté il y a deux ans, à la suite d'une chute d'une hauteur de 2 mètres. L'accident est suivi d'une douleur violente, mais qui n'empêche pas le malade de marcher; il boite et fait supporter à sa jambe droite tout le poids de son corps. Il consulte un médecin qui fait faire une radio. Celle-ci révèle une fracture du col du fémur gauche et des zones kystiques dans certains os longs : humérus, radius, cubitus.

Malgré les taux normaux de calcium et de phosphore dans le sang et l'excrétion urinaire normale, on pense à une ostéïte fibro-kystique.

Une biopsie du radius montre la présence de cellules spumeuses, géantes; mais en raison de leur rareté, on n'en tient pas compte.

Le malade quitte l'hôpital, où il avait été mis en observation, pour passer l'été chez lui.

En septembre, il revient à l'hôpital parce qu'il a maigri. Il est, en effet, petit et peu développé pour son âge.

Avant d'entreprendre une parathyroïdectomie, des examens humoraux et histologiques sont faits. Les taux de calcium et de phosphore dans le sang sont normaux : 96 mgr. de calcium et 38 de phosphore; le cholestérol est à 2 gr. 21.

L'examen systématique du petit malade montre l'intégrité des appareils cardiaques, pulmonaire, digestif, génito-urinaire et nerveux.

On trouve à la palpation des épaississements de la corticale sur les os longs, surtout sur le tiers supérieur de l'humérus gauche, le

grand trochanter gauche, et les phalanges des deux mains. La palpation n'est pas douloureuse; il n'y a pas de crépitation.

La hanche gauche montre un trochanter proéminant et un *coxa vara* limitant l'abduction et la rotation interne. Le membre inférieur gauche est raccourci de 3 cm. 5.

Une deuxième biopsie du radius fait conclure au diagnostic de xanthomatose osseuse généralisée.

Observation VII.

Il s'agit d'un cas semblable de xanthomatose osseuse avec lésions limitées au crâne, à la clavicule droite et au fémur gauche, sans exophtalmie, ni polyurie, ni xanthomatose cutanée.

Malgré l'absence d'hypercalcémie et d'hyperphosphatasémie, le diagnostic de xanthomatose osseuse fut suggéré à Shelling par l'observation précédente, et confirmé par la biopsie.

Observation VIII.

(Layani, Ducroquet, Laudat, 1937, *in extenso.*)

Mlle P... Fernande, trente-cinq ans, vendeuse, vient nous consulter en mai 1935 pour des douleurs violentes de la jambe gauche rebelles jusqu'alors à tout traitement.

Le début de la maladie remonte à huit mois environ. C'est le 15 octobre 1934, après un séjour dans le Midi où elle s'est trouvée anormalement fatiguée, que Mlle P... fut prise brusquement, au cours de son travail, de douleurs extrêmement violentes dans la jambe gauche qui l'obligèrent à rentrer précipitamment chez elle. Le lendemain tout était dissipé, mais le soir même, vers 6 heures, la douleur reprit et, depuis, elle a gardé le premier plan de la scène clinique.

Ce sont des douleurs aiguës, lancinantes, en vrille, que la malade compare à des rages de dents. Elles ont pour siège d'élection la face antérieure du tibia et de là irradient dans toute la jambe et le pied. Elles évoluent par crises qui durent cinq à six heures et ne cèdent que lentement au repos au lit, aux enveloppements chauds, à de

fortes doses d'aspirine. Au moment de ses crises, Mlle P... doit s'allonger ou, si elle est dehors, se faire reconduire précipitamment à son domicile.

Dans l'intervalle de ces poussées, Mlle P... est absolument bien portante. En ces dernières semaines, les douleurs sont devenues permanentes, gravatives et la station debout prolongée de quelques heures suffit à déclencher la crise. En même temps s'est installé un œdème des jambes, surtout marqué à la cheville.

En janvier 1935, Mlle P... a consulté un médecin qui, sur le vu d'une radio, a posé le diagnostic d'ostéomyélite et, devant le résultat négatif de la vaccinothérapie, a mis en œuvre un très long traitement au bismuth qui a accru considérablement les douleurs.

Sur les conseils d'un chirurgien qui a pensé à une ostéomyélite, on a appliqué sans succès, pendant des semaines, des enveloppements au collargol.

Mlle P... est une jeune femme, bien constituée, sans troubles apparents de l'état général. Elle n'a jamais été malade jusqu'en octobre 1934; elle se rappelle seulement avoir eu dans l'enfance, vers l'âge de cinq à sept ans, des douleurs dans les membres inférieurs et de la fièvre; ces troubles qui furent étiquetés douleurs de croissance cédèrent rapidement à l'alitement.

A l'examen de la jambe gauche, le tibia porte à ses extrémités deux voussures bien visibles : l'une, à la hauteur de l'épiphyse supérieure, a le volume d'une noix, l'autre au tiers inférieur, celui d'une noisette. Toutes deux sont extrêmement douloureuses au palper et la coque osseuse qui les recouvre a une consistance parcheminée. Ces tuméfactions nodulaires seraient, aux dires de la malade, apparues au cours des crises douloureuses de janvier. Par ailleurs, la crête osseuse du tibia est aiguë et sans épaississement anormal. L'axe du tibia et du fémur ne sont nullement déviés, les diaphyses tibiale et fémorale ont le même volume des deux côtés.

C'est à ces constatations que se borne tout l'examen.

Le reste du squelette est normal (rachis, bassin, membres supérieurs et inférieurs); la voûte cranienne ne présente aucune tuméfaction.

L'examen somatique est absolument négatif. La malade n'accuse

aucun trouble digestif, matité splénique normale. Le foie est de volume normal; il n'y a ni sensibilité vésiculaire ni trace de subictère. Bilirubinémie : normale à 0,11. Appareil cardiovasculaire normal. T. A. : 13,8.

Murmure vésiculaire normal, et la radiographie du thorax ne montre aucun signe de sclérose pulmonaire. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni albumose acéto-soluble.

Réflexes tendineux et oculaires vifs et égaux.

Il n'existe nulle part le moindre élément de xanthélasma.

Règles régulières, mais pauvres depuis la puberté.

Réactions sérologiques négatives.

Le tracé thermique, pris pendant quinze jours, ne décèle aucune fièvre.

Examen radiologique. — Les clichés du tibia gauche montrent d'importantes altérations de la diaphyse. Sur cet os la moelle a perdu sa transparence habituelle. Elle a un aspect moucheté, floconneux avec des travées vaguement arciformes qui délimitent des espaces clairs, d'aspect géodique. La corticale présente en son tiers inférieur un aspect soufflé qui correspond au nodule kystique perçu au palper.

Dans leur ensemble, les corticales tibiales sont épaisses et leur bord médullaire festonné.

Sur ces éléments, âge de la maladie, douleurs térébrantes et violentes, kystes osseux perceptibles au palper, images radiologiques d'ostéïte fibro-kystique, il était impossible de ne pas penser à la maladie osseuse de Recklinghausen. Les difficultés diagnostiques ne commencèrent que lorsque nous voulûmes pousser plus loin nos investigations.

D'une part, l'étude radiologique devait montrer que les lésions n'étaient pas généralisées à l'ensemble du squelette, mais elles étaient tout de même plus étendues que la clinique permettait de le soupçonner :

Le fémur est creusé de deux vastes géodes : l'une à bords nettement limités, surtout vers la base, creuse tout le trochanter et offre l'aspect d'un kyste solitaire; l'autre évide la diaphyse dans son

tiers moyen, elle a le volume d'une pièce de 5 francs, ses contours indistincts, comme effilochés mordent sur les corticales, donnant un peu l'image d'un myélome. Au crâne, le tiers antérieur de la voûte est cotonneux, moucheté, aspect pagétoïde, mais l'altération est circonscrite, le diploë n'est nulle part épaissi. Tout le reste du squelette est radiologiquement normal.

Il ne peut s'agir d'une maladie de Paget et ce ne sont pas là, non plus, les lésions diffuses généralisées, qu'on est habitué de rencontrer dans la maladie osseuse de Recklinghausen.

D'autre part, et, surtout, le syndrome biochimique de cette dernière affection faisait et a toujours fait complètement défaut. Ainsi qu'il est facile de le voir sur le tableau I, les composants minéraux (Ca-P) et les phosphatases se sont toujours trouvés à des taux normaux dans le sang et les urines, tant au cours des poussées évolutives que dans les périodes d'accalmie. Le bilan calcique lui-même ne s'est pas trouvé troublé.

Dans ces conditions, le diagnostic qui, au premier abord, semblait s'imposer, devenait à nouveau difficile. La syphilis osseuse pouvait être résolument écartée par les caractères radiologiques, les réactions sérologiques et plus encore par l'échec d'un long traitement antérieur.

Il ne pouvait s'agir non plus d'ostéomyélite, de maladie de Paget ou de myélome. Il n'existait pas davantage de troubles humoraux affectant les lipides, d'éruption cutanée qui puissent faire penser à la xanthomatose.

Examen histologique.

Première biopsie. — Le 20 juin 1935, biopsie au niveau de la tuméfaction inférieure du tibia gauche. La corticale se laisse très facilement perforer. On tombe sur une moelle rosée, saignant très peu. Un fragment de la coque osseuse et du tissu médullaire est prélevé aux fins d'examen histologique. Cet examen, dû à l'extrême obligeance de M. Moulonguet-Doléris et de Mlle Dobkevitch, ne montra qu'une image de médullite fibreuse banale : les cavités médullaires sont exactement remplies par un tissu conjonctif jeune à fibrilles

grêles, avec cellules multinucléées qui ressemblent plutôt à des ostéoblastes qu'à des myéloplaxes. A côté, dans cette même zone, l'on retrouve des travées osseuses relativement épaisses, en voie de remaniement, et parsemées de grains calcaires très nombreux.

Deuxième biopsie. — Le 1er décembre 1936, la biopsie porte sur le grand trochanter. Les coupes montrent quelques lamelles osseuses, avec une moelle graisseuse et des géodes comblées par un tissu conjonctif assez dense, qui a l'aspect d'un tissu de cicatrice.

Ce n'est que dans de rares points que la lésion typique de xanthomatose osseuse apparaît, et elle occupe tout spécialement les canaux de Havers ou des cavités médullaires de petit volume.

Il semble donc que les lésions évoluent de la façon suivante : xanthomatose au niveau de l'os encore peu altéré, puis processus d'ostéolyse, constitution de lacunes remplies de tissu conjonctif cicatriciel banal, dernier aboutissant des lésions. Il paraît y avoir fort peu de réactions constructives.

Lésions élémentaires de la xanthomatose. — On voit, remplissant presque complètement un canal de Havers, un petit nodule de cellules spongieuses à noyau petit et contracté, tout à fait analogues à celles du xanthome cutané. Si on pratique des coupes à la congélation pour éviter de dissoudre le contenu lipidique des spongiocytes, on rend évident le fait qu'ils sont remplis d'éthers de la cholestérine.

Au bleu de nil, ils prennent une coloration rougeâtre.

Au soudan III, il sont colorés en orangé.

Ces éthers sont d'ailleurs en partie cristallisés ; si on met les coupes à l'étuve, on voit disparaître ces cristaux et apparaître des gouttelettes qui donnent aux nicols croisés, l'image de la croix de polarisation.

Les autres points des coupes sont moins intéressants : dans les plages cicatricielles on voit des foyers calcifiés qui indiquent l'ancienneté des lésions. On y remarque également d'assez nombreux mastocytes qui constituent des éléments banaux.

Observation IX

(*in extenso*; Draganesco et Tzovaru, 1939)

C. C..., jeune homme âgé de 16 ans, entre à la clinique de chirurgie infantile et orthopédie, le 21 octobre 1937 pour : 1° troubles algiques, tuméfactions douloureuses au niveau de l'articulation de la hanche, du genou et du cou-de-pied qui empêchaient tout mouvement actif ou passif et la station debout; 2° impotence fonctionnelle avec attitudes vicieuses de l'appareil locomoteur; et 3° état général altéré.

Tous ces troubles, apparus d'une manière insidieuse, dataient depuis six mois, quand le malade a été immobilisé au lit.

Son père est mort, sa mère est ouvrière agricole. Il ne se rappelle pas s'il a eu des maladies pendant l'enfance.

Membres inférieurs : le malade immobilisé au lit, présente la demi-flexion et l'adduction des cuisses et des genoux. Tuméfaction de l'articulation du genou gauche; le genou droit est moins touché. On remarque la tuméfaction de l'articulation tibio-tarsienne droite, prédominant au niveau de la malléole interne où les téguments sont atrophiés ou cyanosés.

Les mouvements du pied sont complètement libres.

La cheville douloureuse à la pression. La motilité de l'articulation peu entravée, le processus intéressant probablement la zone qui entoure l'articulation.

Tuméfaction considérable de la moitié supérieure du tibia gauche. Hyperthermie locale. Au-dessous des téguments légèrement infiltrés et libres, on sent la surface irrégulière du relief osseux. La région est très douloureuse à la pression.

Les mouvements de l'articulation du genou gauche sont à peine esquissés à cause de la rétraction tendineuse.

Atrophie musculaire considérable de la cuisse et de la jambe.

Articulation coxo-fémorale droite : mouvements impossibles; la cuisse fixée en adduction et flexion. Articulation coxo-fémorale gauche : mouvements un peu plus libres et moins douloureux.

Les réflexes rotuliens et achilléens conservés, mais diminués à cause de la réaction de défense. Le réflexe cutané plantaire en flexion.

Sensibilité normale, excepté pour les zones tuméfiées.

Dans le décubitus latéral : légère scoliose de la colonne lombaire, probablement antalgiques.

La région lombo-ilio-sacrée droite présente une tuméfaction dont les téguments, légèrement atrophiés, laissent apparaître par transparence un réseau vasculaire prononcé qui est absent du côté opposé.

Les masses musculaires, des jambes et des cuisses, de même que les troncs et les branches du sciatique sont douloureuses à la pression.

Abdomen : motilité bonne. Réflexes cutanés abdominaux.

Thorax : légèrement évasé, la moitié gauche plus proéminente.

Téguments : légèrement atrophiques. Pas de douleurs au niveau des côtes.

Cou : sensibilité conservée. Les parathyroïdes ne sont pas hypertrophiées.

Membres supérieurs : *a*) Le membre supérieur gauche offre une tuméfaction dans le tiers moyen et supérieur de l'humérus qui soulève en partie les tissus mous. Par palpation, on perçoit une surface irrégulière d'un processus osseux, douloureuse à la pression. Une légère tuméfaction siège au niveau de l'articulation du coude gauche, surtout dans la région épitrochléenne, qui paraît dépendre en même temps de l'épitrochlée et de l'extrémité supérieure de l'humérus.

Les téguments paraissent légèrement atrophiés avec veinosités superficielles et n'adhèrent pas au processus osseux. Le biceps se contracte normalement sans être gêné par le processus hyperostéitique voisin.

En général, la musculature est réduite de volume, mais la motilité active et passive est normale.

Réflexes tendineux et ostéopériostiques un peu vifs.

b) Le membres supérieur droit présente au niveau du bras et du coude des tuméfactions similaires.

Les mouvements des articulations du coude sont gênés par la même tuméfaction. On note un léger degré de fluctuation.

Crâne : aucune anomalie de conformation. Le cuir chevelu normal. On ne trouve pas, par la palpation, des zones dépressibles.

A la percussion, rien à remarquer.

Les téguments de la face un peu pâles, avec un certain degré d'émaciation.

Les muqueuses buccale et gingivale, de même que la dentition, normales.

Les pupilles égales, réagissant normalement; la motilité oculaire bonne.

La motilité de la face normale. Egalement déglutition, la mastication, etc.

Surdité bilatérale, sans phénomènes vestibulaires (nystagmus absent), la perception cranienne (montre) comme la perception aérienne, perdues. La surdité s'est installée progressivement au cours de la maladie. Hémiparésie faciale droite apparue pendant l'hospitalisation.

Rien de particulier du côté du psychisme.

En conclusion : les modifications et les troubles constatés sont secondaires et en rapport direct avec l'affection primitive osseuse.

Calcémie	100 mgr.
Cholestérine	1 gr. 10
Lipides totaux	7 gr.
Sang	2.400.000 hématies
Leucocytes	14.000
Polynucléaires	72 %
Lymphocytes	28
Monocytes	8
Grands lymphocytes	2

B. W. négatif.

Urine : traces d'albumine; nombreux corps biréfringents.

Extrait de l'examen histologique

Biopsie intéressant un fragment du tissu mou périarticulaire et un fragment du tibia.

L'examen des coupes, colorées par le Scharlach-hématoxyline, montre, même à l'œil nu, des plages bleuâtres et des plages d'une

teinte rose. Microscopiquement, on voit qu'il s'agit d'un tissu de granulation qui, parfois, forme une nappe continue et dense. Cette nappe est constituée d'éléments ayant à première vue un caractère lymphoïdal, c'est-à-dire : il s'agit d'éléments plus ou moins arrondis, ayant en général un noyau riche en chromatine. Ces zones à riche tissu de granulation, offrent une teinte bleuâtre.

Les zones qui ont une teinte jaunâtre, sont constituées par des cellules contenant de nombreuses inclusions lipoïdales, scharlachophiles. La dimension de ces éléments est variable. On voit même dans les cellules du tissu de granulation, de rares inclusions lipoïdiques. Il y a par conséquent une petite différence entre ces éléments et les cellules volumineuses, chargées de granulations sudanophiles. Des granulations graisseuses se trouvent aussi dans les fibroblastes et les cellules endothéliales des vaisseaux.

Ajoutons que même sur les coupes à Scharlach-hématoxyline, on peut remarquer, que tout le tissu est infiltré d'un assez grand nombre de polynucléaires. Signalons encore la présence de nombreuses hémorragies interstitielles.

Sur les coupes colorées au bleu de Nil, une partie des granulations lipoïdiques se colorent en mauve, d'autres en bleu foncé.

Les coupes passées par l'alcool et colorées au Spielmeyer, Heidenhain, Mallory, van Giesen, etc., montrent des plages riches en cellules à inclusions graisseuses qui apparaissent claires, raréfiées, tandis que celles riches en éléments de granulation sont beaucoup plus denses. Au niveau des premières, on trouve les cellules spumeuses caractéristiques des lésions xanthiques : cellules (disposées parfois en îlots), à cytoplasma clair, contenant seulement un fin réticulum (aspect grillagé), à noyau petit, presque pycnotique. Ces éléments ont des dimensions variables, mais la plupart sont volumineux. On en trouve d'autres, de taille petite, ne dépassant pas celle des éléments de granulation. Le contour est en général arrondi, plus rarement ovoïde.

Les cellules spumeuses volumineuses nous apparaissent comme des éléments libres : les cellules plus petites ont parfois leur contour irrégulier ou même avec des fins prolongements. Dans ce cas, leur cytoplasma n'est pas tout à fait clair, car une petite partie a un

aspect foncé, une autre un aspect légèrement grillagé. Cela montre que la grande cellule spumeuse, arrondie, libre, claire, dérive à n'en pas douter, de l'élément de granulation d'apparence lymphoïdale. D'ailleurs, à l'aide des colorations appropriées, le tissu de granulation offre un tout autre aspect.

Observation de Kienbôck et Shenck

Dans toutes les observations que nous venons de rapporter, le diagnostic a été confirmé par la biopsie. Nous pourrions ajouter le cas de Kienbock et Shenck qui peut être considéré comme un cas de xanthomatose osseuse bien qu'il y manque l'examen histologique.

Ce cas concerne une jeune femme de 28 ans, qui eut une fracture de l'humérus droit en 1927. La radiographie révèle en même temps que la fracture plusieurs kystes. Une nouvelle radio montre en 1928 plusieurs kystes de l'humérus gauche.

Le diagnostic de maladie de Recklinghausen est alors porté. Au cours de l'intervention, on ne trouve pas d'adénome des parathyroïdes,

En 1932, la malade a une nouvelle fracture spontanée de l'humérus droit. C'est à ce moment que Kienbôck fait le diagnostic de xanthomatose osseuse en s'appuyant sur les examens humoraux, l'examen radiologique, et surtout sur l'analogie de ce cas avec celui qu'il a observé et publié en 1932.

La biopsie, qui a malheureusement été refusée, n'a pu confirmer ce diagnostic.

Telles sont, à notre connaissance, les seules observations de xanthomatose osseuse généralisée pure publiées jusqu'à ce jour.

CHAPITRE XII

CONCLUSIONS

La xanthomatose osseuse généralisée, trouble du métabolisme des lipides avec infiltration xanthomateuse des os est une affection extrêmement rare puisque notre cas est le second en France et le huitième dans toute la littérature.

Elle manifeste sa présence par des troubles variés et imprécis qui ne mettent guère en général sur la voie du diagnostic. Le malade vient tantôt consulter pour des douleurs de siège et d'intensité variables comme dans notre cas, tantôt pour une fracture spontanée.

L'examen humoral ne révèle rien d'anormal : les taux du calcium, phosphore, phosphatases sont normaux; les lipides légèrement augmentés.

L'exploration radiologique décèle la présence de lésions ostéoporotiques d'apparence identiques à celles de la maladie de Recklinghausen. C'est ainsi que notre malade a été étiqueté maladie de Recklinghausen jusqu'à l'examen histologique des pièces obtenues par nécropsie. Le seul caractère précis de ces lésions est l'intégrité de la corticale.

Seule la biopsie permet d'affirmer le diagnostic; elle met en évidence les cellules xanthomateuses qui signent la nature de l'affection : cellules spumeuses de 10 à 50 μ de diamètre, à noyau unique ou multiple, le plus souvent périphérique, à cytoplasme clair, spongieux. Ces cellules contiennent des esters du cholestérol donnant le phénomène de la double réfringence au microscope polarisateur.

Pour conclure au diagnostic de xanthomatose osseuse, il faut que les cellules xanthomateuses soient en quantité assez considérable, car il s'en trouve aussi, mais en quantité minime, dans les cas où il s'est fait des hémorragies, dans les tumeurs giganto-cellulaire des os et même parfois dans la maladie de Recklinghausen.

La biopsie n'est pas toujours concluante, elle peut porter sur une lésion ancienne, cicatrisée, et l'examen histologique ne mettra en évidence que du tissu fibreux. Avant de conclure à l'absence de xanthomatose, il faut souvent faire plusieurs biopsies.

L'étiologie de la xanthomatose osseuse est particulièrement obscure. D'après les cas publiés, nous avons simplement pu constater qu'elle est une maladie acquise, ni familiale ni héréditaire, se localisant avec prédilection sur les os longs et plus particulièrement le fémur. Elle s'observe à tout âge, indifféremment chez l'homme et chez la femme. La race, les antécédents sont sans influence.

L'évolution de la maladie se fait vers l'aggravation ou la stabilisation des lésions. La stabilisation, généralement provisoire, est souvent suivie d'une reprise du processus acheminant lentement le malade vers la cachexie et la mort.

Un régime pauvre en cholestérol, un traitement récalcifiant et la radiothérapie arrivent parfois à prolonger la vie du malade de quelques années. La radiothérapie amène en général une remarquable diminution des douleurs, et parfois leur disparition complète. L'intervention chirurgicale, curetage ou exérèse, préconisée dans la xanthomatose osseuse localisée, n'a pas sa place ici.

Le problème pathogénique ne semble pas encore résolu. S'agit-il d'un trouble primitif du métabolisme des lipides avec localisation réticulo-endothéliale secondaire, ou plutôt d'une altération du système réticulo-endothélial avec dépôt secondaire des lipides?

Les troubles du métabolisme des lipides seraient dus à une altération du mécanisme neuro-régulateur (Layani). Le sys-

tème nerveux contrôle le métabolisme des lipides et les réactions du tissu réticulo-endothélial. Le système réticulo-endothélial intervient dans la transformation des lipides. La xanthomatose traduit un trouble de l'appareil neuro-régulateur des lipides, trouble dont l'acte principal se passe dans le tissu réticulo-endothélial.

La xanthomatose fait partie d'un groupe d'affections dues au trouble du métabolisme des lipides : les « dyslipidoses » de Bogaert.

L'élément commun et pathognomonique de ces affections est la cellule spumeuse. Trois groupes sont distingués :

1° Maladie de Nieman-Pick (métabolisme anormal des phosphatides).

2° Maladie de Gaucher (métabolisme anormal des cérébrosides).

3° Métabolisme anormal de la cholestérine : xanthomatose avec ses diverses localisations, y compris la maladie de Schüller-Christian.

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
P. MAURIAC.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
R. DUPÉRIÉ.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 16 juillet 1942
L'inspecteur général de l'Enseignement supérieur
Recteur de l'Académie,
André LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

Albright, **Butler**, **Hampton**, **Smith**. — « Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females », *The New England journal of medicine*, p. 727, 29 avril 1937.

Bahls. — « Sur un xanthome solitaire de l'os », *Zentralblatt für Chirurgie*, p. 1041, 2 mai 1936.

Blouet. — Thèse Paris, 1937.

British Medical Journal, p. 983, 13 mai 1939.

Burman et **Sinberg**. — « Xanthome solitaire du fémur », *Archives of Surgery*, p. 1017, vol. 37, décembre 1938.

Clément. — « Réticulo-endothélioses lipoïdiques », *Revue de Médecine*, p. 219, avril 1938.

Damade. — *Journal de Médecine de Bordeaux*, p. 502, 30 juin 1935.

Debre. — « Polycories », *Presse Médicale*, p. 802, 1935.

Draganesco et **Tzovaru**. — « Xanthomatose osseuse généralisée », *Revue de Chirurgie*, p. 448, juin 1939.

Habib. — Thèse Paris, 1937.

Henschen. — « La classification des xanthomatoses », *Acta Pediatria*, p. 1, 1931.

Kienböck et **Meworach**. — *Röntgenpraxis*, p. 76, 1932.

Kienböck et **Schenk**. — « Un cas de xanthomatose du squelette », *Bruns' Beiträge zur klinischen Chirurgie*, 24 août 1932.

König. — *Zentralblatt für Chirurgie*, p. 786, 1934.

Krogius. — « Kyste osseux et tumeur à cellules géantes », *Acta chirurgica scandinavica*, p. 1, 1925.

Landoff. — « Xanthomatose osseuse généralisée », *Nordisk medicinsk tidskrift*, p. 2036, 24 décembre 1938.

Laroche. — « Variations du rapport éthers du cholestérol sur cholestérol », *Presse Médicale*, p. 1417, 12 septembre 1934.

Laroche et **Grigaut**. — « Cholestérinémie », *Journal médical français*, p. 47, 1935.

Lavial. — Thèse de Bordeaux, 1938-1939.

Layani. — « Le rhumatisme déformant xanthomateux », *Bulletin et Mémoire Société méd. hôpitaux de Paris*, p. 343, 3 mars 1939.

Layani, **Ducroquet** et **Laudat**. — « Un cas de xanthomatose osseuse fruste », *Bulletin et Mémoire Société méd. hôpitaux de Paris*, p. 1115, 9 juillet 1937.

Lévy. — *Xanthelasma*, *xanthome*, *xanthosarcome*, thèse de Strasbourg, 1926.

Mondor, **Ducroquet**, **Léger**, **Laurence**. — « Un cas d'ostéite fibro-géodique disséminée avec pigmentation cutanée et puberté précoce », *Journal de Chirurgie*, p. 593, mai 1939.

Moreau. — « Xanthomatoses », *Archives franco-belges de chirurgie*, p. 697-1034, 1929.

Parisel. — « A propos d'un cas de maladie de Recklinghausen. Rectification de diagnostic : xanthomatose généralisée », *Le Scalpel*, 4 mars 1933.

Phelip. — « Ostéite kystique vacuolaire juvénile xanthomateuse de l'extrémité inférieure du fémur », *Archives franco-belges de chirurgie*, p. 394, 1933-34.

Pick. — « Maladies du métabolisme des lipides », *American journal of the medical sciences*, p. 453, 1933.

Rowland. — « Xanthomatose et système réticulo-endothélial », *Archives of internal medicine*, p. 611, novembre 1928.

Sabrazès, **Jeanneney** et **Mathey-Cornat**. — *Les tumeurs des os*, 1932.

Shelling, **Voshell**. — « Xanthomatose osseuse généralisée. Relation d'un cas ressemblant à de l'ostéite fibro-kystique », *Archives of internal medicine*, p. 592, avril 1935.

Snapper. — *Maladies osseuses*, Masson, Paris, 1938.

Snapper et **Parisel**. — « Xanthomatose généralisée des os », *Archives de médecine des enfants*, p. 474, juillet 1937.

— *Quarterly journal of medicine*, p. 407, 1933.

Snapper et **Posthuma**. — « Nouveau cas de xanthomatose osseuse généralisée », *Maandschrift voor kindergeneeskunde*, p. 324, 1934.

Thannhauser et **Magendantz**. — « Métabolisme du cholestérol et différents groupes cliniques de xanthomatoses », *Annals of internal medicine*, p. 1662, mars 1938.

Van Bogaert. — « Les dyslipidoses », *Presse Médicale*, mai 1937.

Van Bogaert, **Froelich**, **Stolz**. — « Forme osseuse monosymptomatique de la lipidose à cholestérine », *Annales de médecine*, p. 100, février 1937.

Von Bogaert, **Scherer**, **Froelich**, **Epstein**. — « Cholestérinose tendineuse symétrique avec symptômes cérébraux », *Annales de médecine*, p. 69, juin 1937.

Van Creveld. — « Xanthomatose osseuse généralisée chez les enfants », *Revue française de pédiatrie*, p. 314, 1937.

IMPRIMERIE BIÈRE
18, RUE DU PEUGUE, Bx. 1942